

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-519418

(P2002-519418A)

(43) 公表日 平成14年7月2日 (2002.7.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 337/08		C 0 7 D 337/08	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/38		A 6 1 K 31/38	4 C 0 6 3
31/41		31/41	4 C 0 8 6
31/4178		31/4178	4 H 0 0 6
31/4436		31/4436	4 H 0 4 5
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 352 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-558091(P2000-558091)
(86) (22) 出願日 平成11年6月29日 (1999.6.29)
(85) 翻訳文提出日 平成13年1月4日 (2001.1.4)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 1 2 8 2 8
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 1 6 8 7
(87) 国際公開日 平成12年1月13日 (2000.1.13)
(31) 優先権主張番号 0 9 / 1 0 9 , 5 5 1
(32) 優先日 平成10年7月2日 (1998.7.2)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ジー・ディー・サール・アンド・カンパニ
ー
アメリカ合衆国イリノイ州60680-5110,
シカゴ, ビー・オー・ボックス 5110, コ
ーポレート・パテント・デパートメント
(72) 発明者 リー, レン エフ
アメリカ合衆国 ミシガン州 63303 セ
ント・チャールズ アナポリス・ウェイ
2496
(74) 代理人 弁理士 伊東 忠彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 回腸胆汁酸運搬及びラウコロール酸塩摂取の阻害剤としての活性を有するベンゾチエピン類

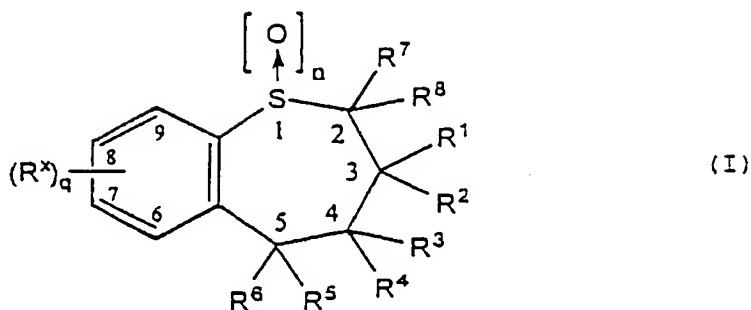
(57) 【要約】

新規なベンゾチエピン類、それらの誘導体及び類似体、かかる化合物の合成方法、かかる化合物を含有する薬学組成物、並びに医薬の調製における、特に哺乳類のアテローム硬化及び高コレステロール血と関連する高脂血症の予防及び治療に利用される医薬の調製における上記化合物及び組成物の使用方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)で表わされ、

【化1】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル

、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、ここの R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13a} で置換されたアリールであり、

R^{13a} は、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から選択され、

R^{13a} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、キナジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、

SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキ

ル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアルアルキル、アルキルヘテロアリアルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリアルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリアルアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリーールアルコキシカルボニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリーールアルコキシカルボニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリーールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリーールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項2】 R^5 は OR^{13a} で置換されたフェニルであり、

R^{13a} は、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアル

キルからなる群から独立に選択され、

R^{13a} は、カルボキシ、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル及び NR^{10} からなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 n が1又は2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 R^7 及び R^8 が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 R^3 及び R^4 が水素及び OR^9 からなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 R^3 は水素であり、 R^4 はヒドロキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 一つ以上の R^* は OR^{13} 及び $NR^{13}R^{14}$ からなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 一つ以上の R^* はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 R^1 及び R^2 はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 R^1 及び R^2 は同じアルキルである、請求項1に記載の化合物。

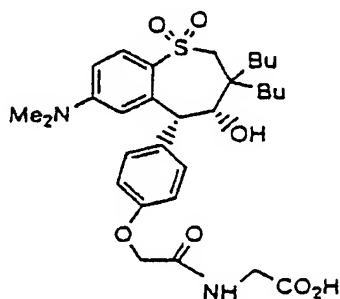
【請求項13】 R^1 及び R^2 はそれぞれ n -ブチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 n は1又は2であり、
 R^1 及び R^2 は n -ブチルであり、
 R^3 及び R^6 は水素であり、
 R^4 はヒドロキシであり、
 R^7 及び R^8 が水素であり、

一つ以上の R^{*} はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項 1 に記載の化合物。

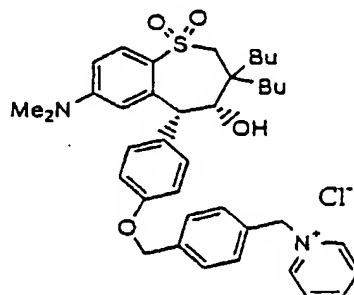
【請求項 15】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



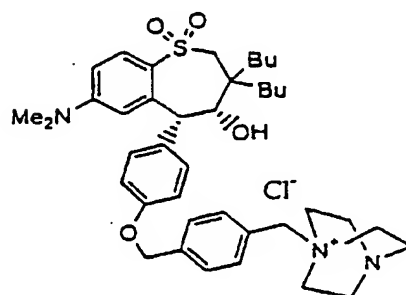
【請求項 16】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



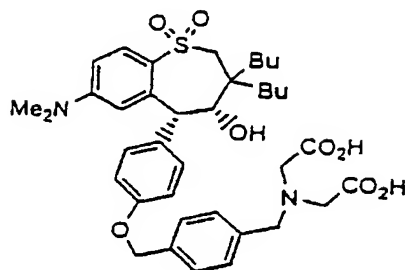
【請求項 17】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】



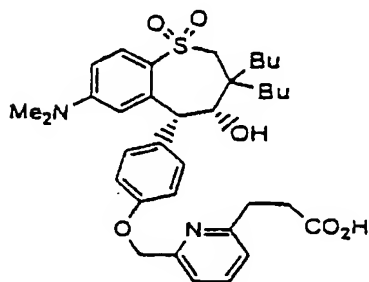
【請求項 18】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】



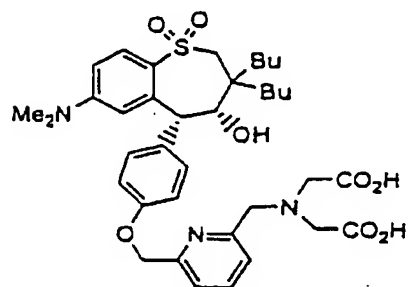
【請求項 19】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 6】



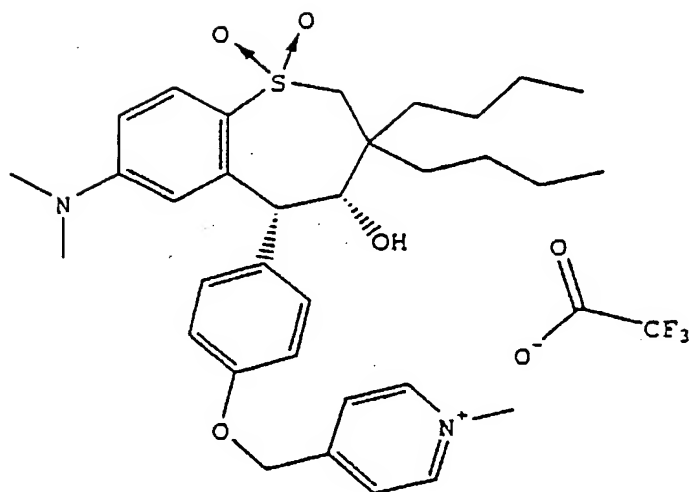
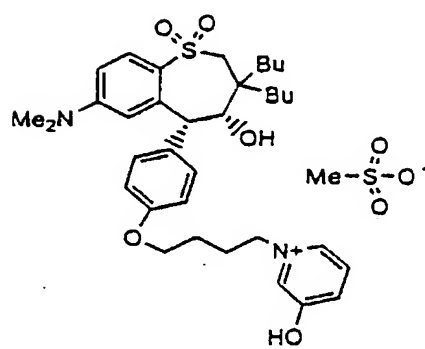
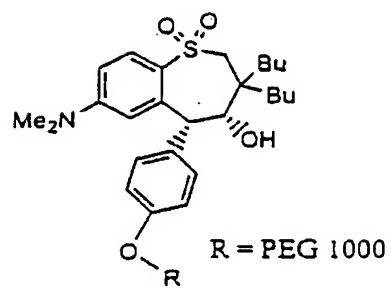
【請求項 20】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 7】

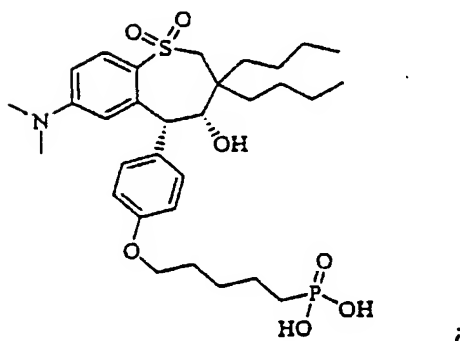
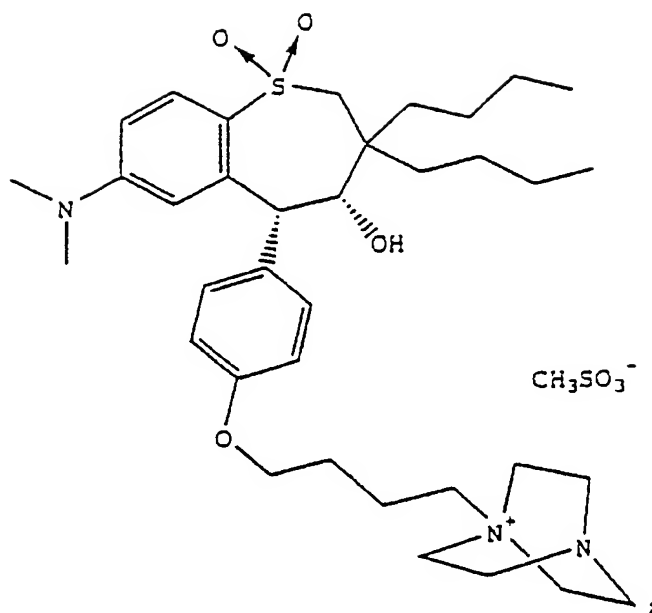


【請求項 21】 以下の化合物、

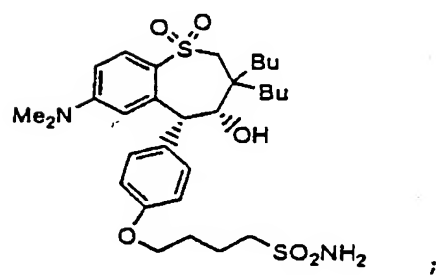
【化 8】



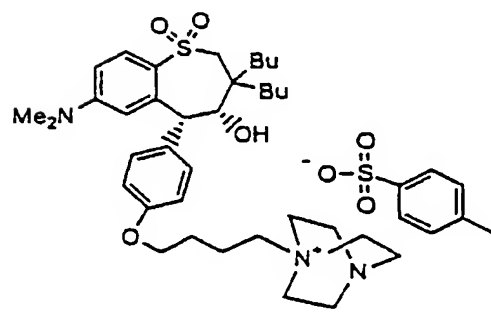
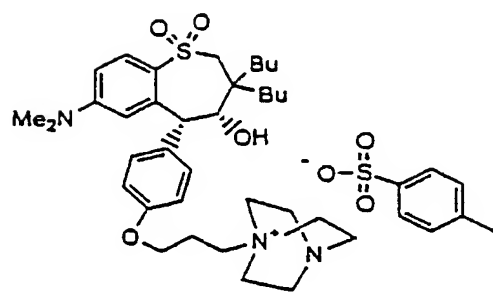
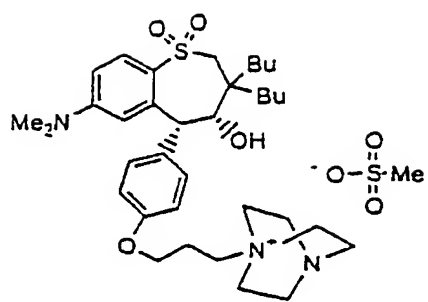
【化9】



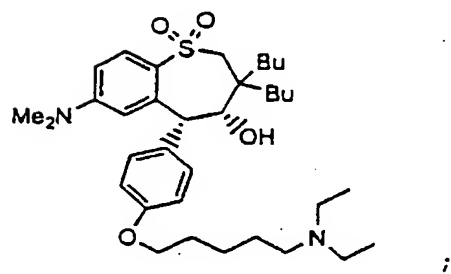
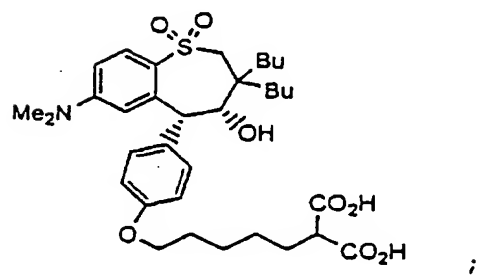
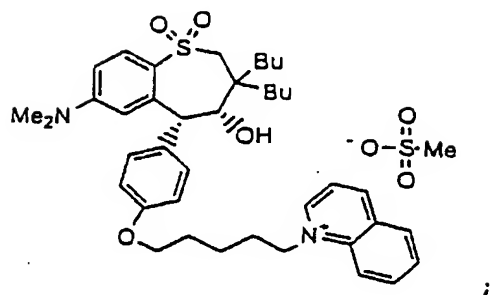
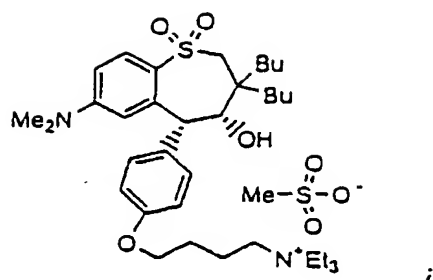
【化10】



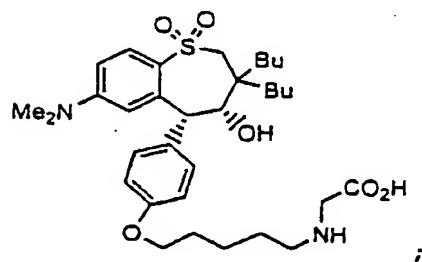
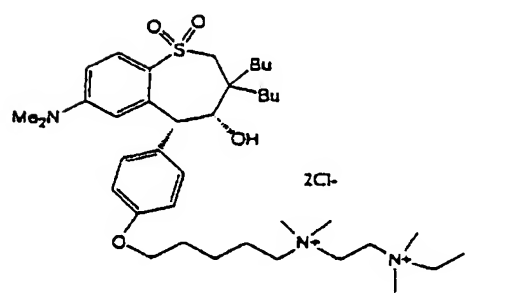
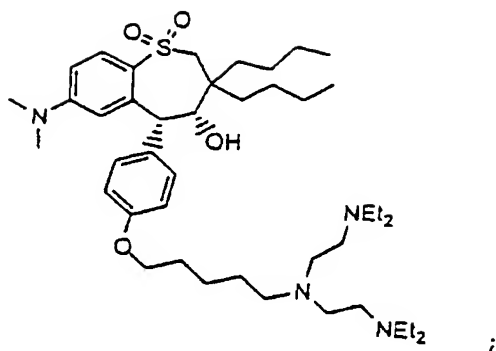
- 13 -



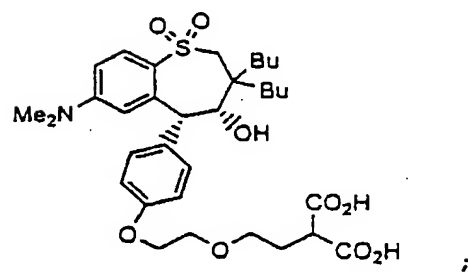
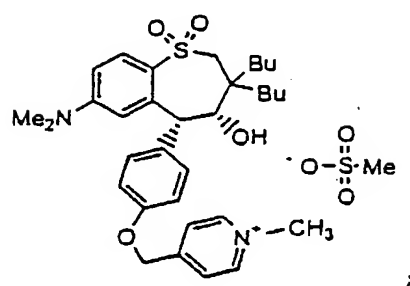
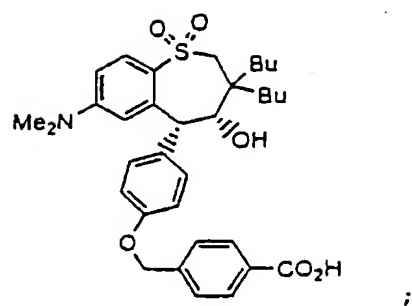
【化 1 2】



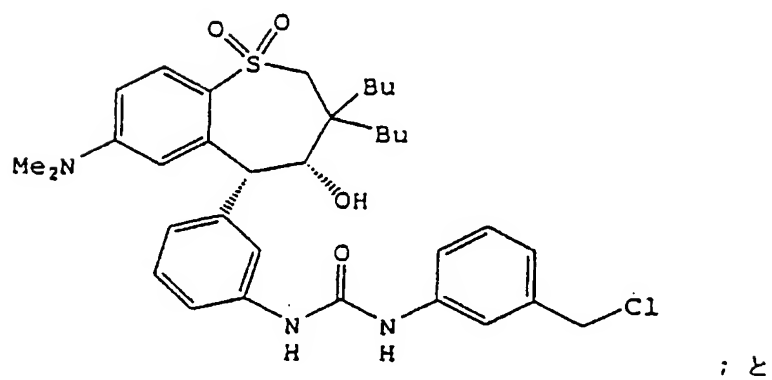
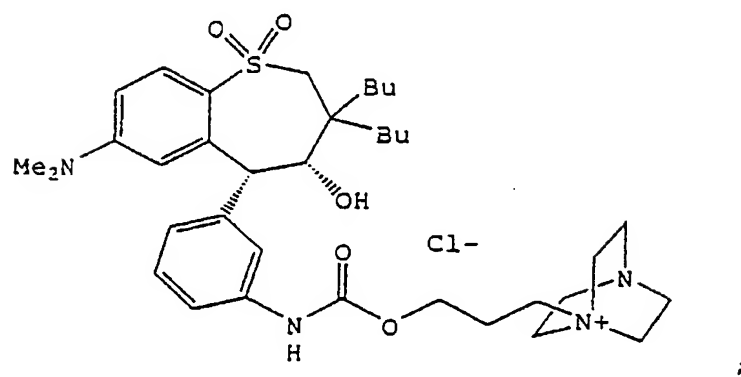
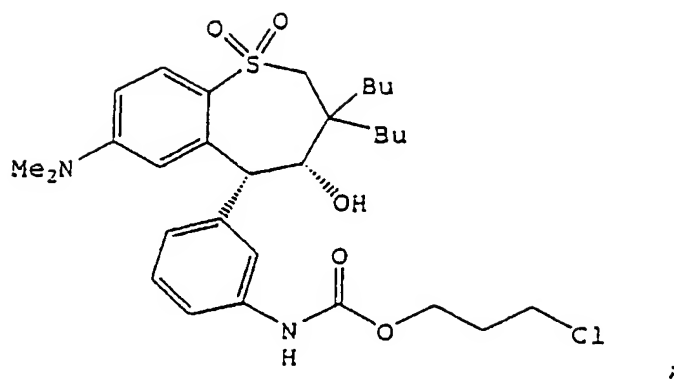
【化 13】



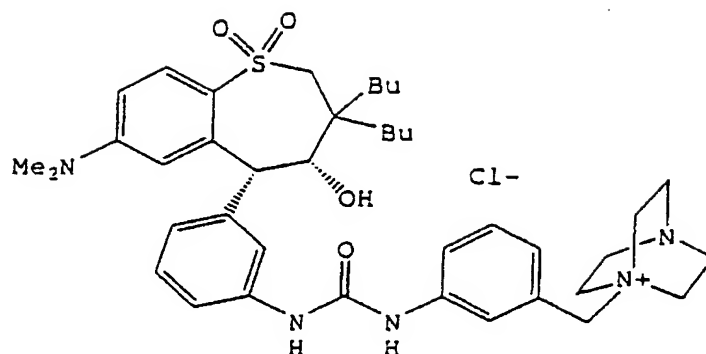
【化14】



【化 15】



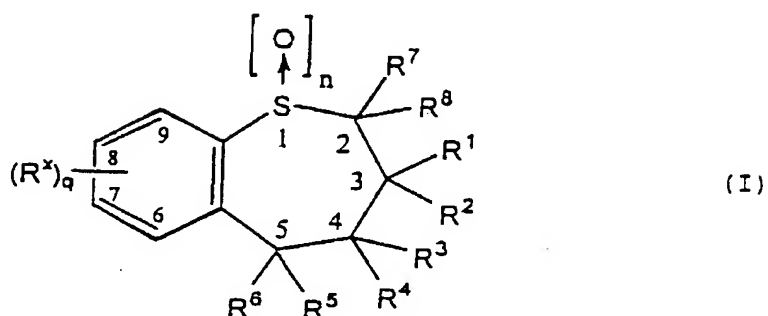
【化16】



からなる群から選択された化合物。

【請求項22】 式(I)で表わされ、

【化17】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR

R^9 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13b} で置換されたアリールであり、

R^{13b} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b} は、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル又はキナジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ

、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9

R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^x にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項23】 R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、

R^{13b} は、アルキル、四級ヘテロアリールアルキル及び四級ヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13b} は、ヘテロサイクル、ヘテロアリール及びグアニジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換された、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】 n が1又は2である、請求項22に記載の化合物。

【請求項25】 R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項26】 R^7 及び R^8 が水素である、請求項22に記載の化合物。

【請求項27】 R^3 及び R^4 が水素及び OR^9 からなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項28】 R^3 は水素であり、 R^4 はヒドロキシである、請求項22に記載の化合物。

【請求項29】 一つ以上の R^* は OR^{13} 及び $NR^{13}R^{14}$ からなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項30】 一つ以上の R^* はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項31】 R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項32】 R^1 及び R^2 はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項33】 R^1 及び R^2 は同じアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】 R^1 及び R^2 はそれぞれ n -ブチルである、請求項22に記載の化合物。

【請求項35】 n は1又は2であり、

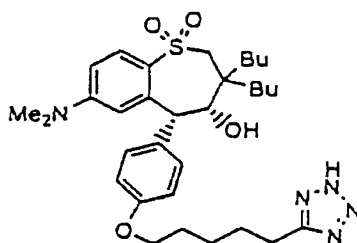
R^1 及び R^2 は n -ブチルであり、

R^3 及び R^6 は水素であり、

R⁴ はヒドロキシであり、
 R⁷ 及び R⁸ が水素であり、
 一つ以上の R^x はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項 22 に記載の化合物。

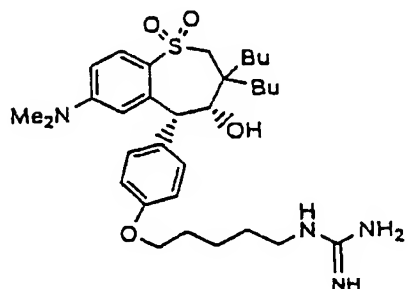
【請求項 36】 以下の構造式を有する、請求項 22 に記載の化合物。

【化 18】



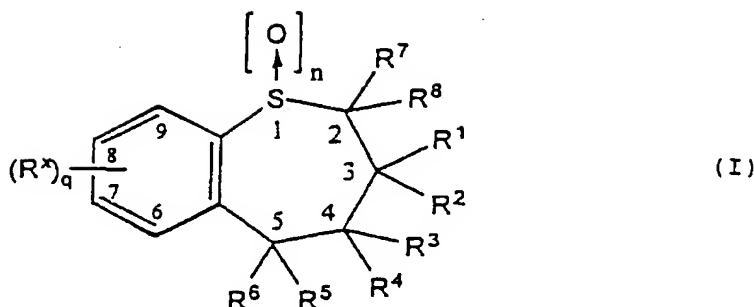
【請求項 37】 以下の構造式を有する、請求項 22 に記載の化合物。

【化 19】



【請求項 38】 式 (I) で表わされ、

【化 20】



式中、 q は 1 から 4 の整数であり、

n は 0 から 2 の整数であり、

R¹ 及び R² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリー
ル、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、
アルキルチオ、（ポリアルキル）アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9
 R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$
 $R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロ
ゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基
で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、（ポリアルキル）アリール及びシクロアルキルは、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、P⁺R⁹R¹⁰A⁻又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ

、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、ここの R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13b} で置換されたアリールであり、

R^{13b} は、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b} は、 OR^{9a} 、 $NR^{9a}R^{10}$ 、 $N^+R^{9a}R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^{9a} 、 $S(O)R^{9a}$ 、 SO_2R^{9a} 、 SO_3R^{9a} 、 CO_2R^{9a} 、 $CONR^{9a}R^{10}$ 、 $SO_2NR^{9a}R^{10}$ 、 $P^+R^{9a}R^{10}R^{11}A^-$ 、及び $S^+R^{9a}R^{10}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、 R^9 はカルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ及びカルボキシアルキルアミノアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ か

らなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、 NR^7 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^7\text{A}^-$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 PR^9 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩か

らなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^* は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^x にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項39】 R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、

R^{13b} は、アルキル及びアルコキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13b} は、 OR^9 及び NR^9R^{10} からなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

R⁹ はカルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール及びカルボキシヘテロサイクルからなる群から選択され、

R¹⁰ はカルボキシアルキルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】 nが1又は2である、請求項38に記載の化合物。

【請求項41】 R⁷ 及びR⁸ は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項42】 R⁷ 及びR⁸ が水素である、請求項38に記載の化合物。

【請求項43】 R³ 及びR⁴ が水素及びOR⁹ からなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項44】 R³ は水素であり、R⁴ はヒドロキシである、請求項38に記載の化合物。

【請求項45】 一つ以上のR^x はOR¹³ 及びNR¹³R¹⁴ からなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項46】 一つ以上のR^x はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項47】 R¹ 及びR² は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項48】 R¹ 及びR² はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項49】 R¹ 及びR² は同じアルキルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項50】 R¹ 及びR² はそれぞれn-ブチルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項51】 nは1又は2であり、

R¹ 及びR² はn-ブチルであり、

R³ 及びR⁶ は水素であり、

R⁴ はヒドロキシであり、

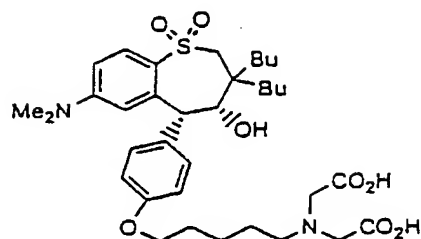
R⁷ 及びR⁸ が水素であり、

一つ以上のR^x はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項

38に記載の化合物。

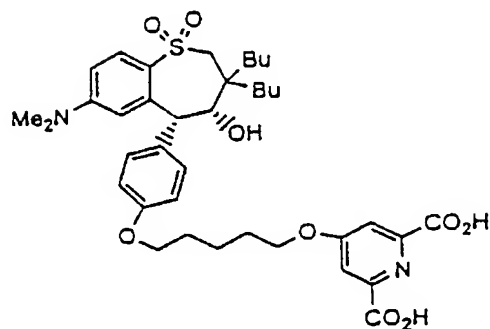
【請求項52】 以下の構造式を有する、請求項38に記載の化合物。

【化21】



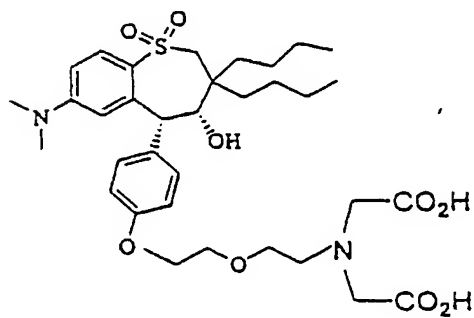
【請求項53】 以下の構造式を有する、請求項38に記載の化合物。

【化22】



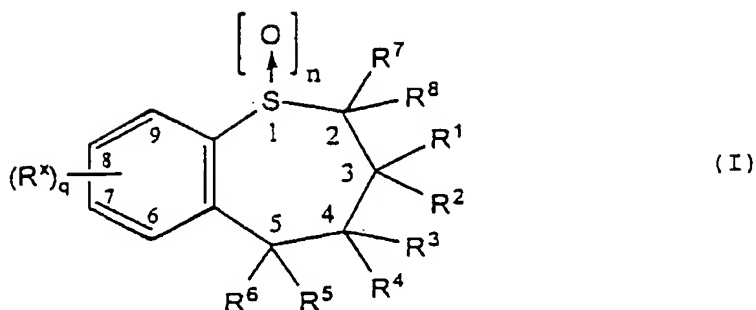
【請求項54】 以下の構造式を有する、請求項38に記載の化合物。

【化23】



【請求項55】 式(I)で表わされ、

【化24】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル

、アリアルアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリアル、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリアル、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13b} で置換されたアリアルであり、

R^{13b} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアルアルキル、アルキルヘテロアリアルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリアルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b} は、 NR^9R^{10a} 、 $CONR^9R^{10a}$ 、 $SO_2NR^9R^{10a}$ 、 $P^+R^9R^{10a}R^{11}A^-$ 、及び $S^+R^9R^{10a}A^-$ からなる群から選択された

一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、 R^{10a} は、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクリルアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリ

ール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアルアルキル、アルキルヘテロアリアルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリアルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリアルアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R¹³ 及び R¹⁴ は窒素原子とともに付き、オキシ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R¹⁴ 及び R¹⁵ は共に窒素原子と付き環を形成し、

R³⁰ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R⁷ 及び R⁸ は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、S(O)₂R¹³、SO₃R¹³、S⁺R¹³R¹⁴A⁻、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)OM、COR¹³、OR¹⁸、S(O)_nNR¹⁸、NR¹³R¹⁸、NR¹⁸OR¹⁴、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、オキシ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻又はC(O)OMでさらに置換され、

R¹⁸ は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテ

ロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^x にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項56】 R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、

R^{13b} は、アルキルであり、

R^{13b} は、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ又は NR^9R^{10a} で置換され、

R⁹ は水素であり、

R¹⁰ はヘテロアリーールアルキルであり、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】 n が 1 又は 2 である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 58】 R⁷ 及び R⁸ は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 59】 R⁷ 及び R⁸ が水素である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 60】 R³ 及び R⁴ が水素及び OR⁹ からなる群から独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 61】 R³ は水素であり、R⁴ はヒドロキシである、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 62】 一つ以上の R^x は OR¹³ 及び NR¹³R¹⁴ からなる群から独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 63】 一つ以上の R^x はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 64】 R¹ 及び R² は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 65】 R¹ 及び R² はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 66】 R¹ 及び R² は同じアルキルである、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 67】 R¹ 及び R² はそれぞれ n-ブチルである、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 68】 n は 1 又は 2 であり、

R¹ 及び R² は n-ブチルであり、

R³ 及び R⁶ は水素であり、

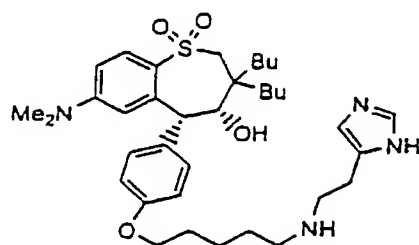
R⁴ はヒドロキシであり、

R⁷ 及び R⁸ が水素であり、

一つ以上の R^x はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項 55 に記載の化合物。

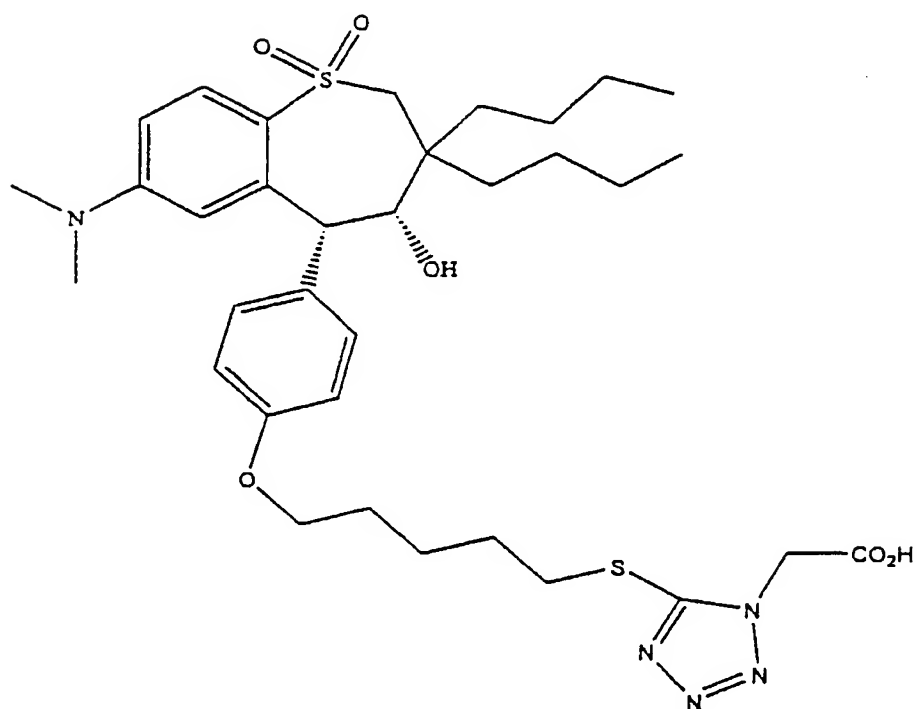
【請求項 69】 以下の構造式を有する、請求項 55 に記載の化合物。

【化 25】



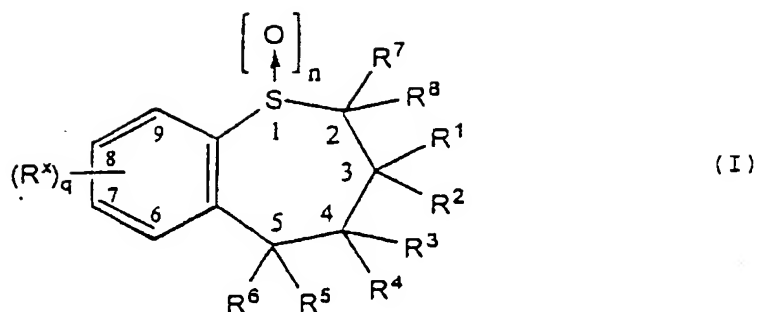
【請求項 70】 以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 26】



【請求項 71】 式 (I) で表わされ、

【化 27】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ

、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキシ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 及び $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ からなる群から独立に選択された一つ以上の置換基で置換されたアリールであり、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}S$

$\text{ONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^{+}\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^{-}$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}\text{A}^{-}$ 及び $\text{N}^{+}\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^{-}$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^{-} は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 CONR^7R^8 、 $\text{N}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^{-}$ 、アルキル、アルケニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{P}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^{-}$ 及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)\text{OR}^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $\text{N}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^{-}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^{+}\text{R}^7\text{A}^{-}$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^{-}$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $\text{N}^{+}\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^{-}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^{+}\text{R}^9\text{A}^{-}$ 、 PR^9 、 $\text{P}^{+}\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^{-}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R¹⁶及びR¹⁷はR⁹及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R¹³及びR¹⁴は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R¹⁴及びR¹⁵は共に窒素原子と付き環を形成し、

R³⁰はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR^{*}は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、S(O)₂R¹³、SO₃R¹³、S⁺R¹³R¹⁴A⁻、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)OM、COR¹³、OR¹⁸、S(O)_nNR¹⁸、NR¹³R¹⁸、NR¹⁸OR

14、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$

4、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 及び $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項72】 R^5 は $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 及び $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ からなる群から選択された基で置換されたアリールである、請求項71に記載の化合物。

【請求項73】 R^5 は $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 及び $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ からなる群から選択された基で置換されたフェニルである、請求項71に記載の化合物。

【請求項74】 n が1又は2である、請求項71に記載の化合物。

【請求項75】 R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項76】 R^7 及び R^8 が水素である、請求項71に記載の化合物。

【請求項77】 R^3 及び R^4 が水素及び OR^9 からなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項78】 R^3 は水素であり、 R^4 はヒドロキシである、請求項71に記載の化合物。

【請求項79】 一つ以上の R^* は OR^{13} 及び $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ からなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項80】 一つ以上の R^* はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項81】 R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項82】 R^1 及び R^2 はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項83】 R^1 及び R^2 は同じアルキルである、請求項71に記載の

化合物。

【請求項 84】 R^1 及び R^2 はそれぞれ n -ブチルである、請求項 71 に記載の化合物。

【請求項 85】 n は 1 又は 2 であり、

R^1 及び R^2 は n -ブチルであり、

R^3 及び R^6 は水素であり、

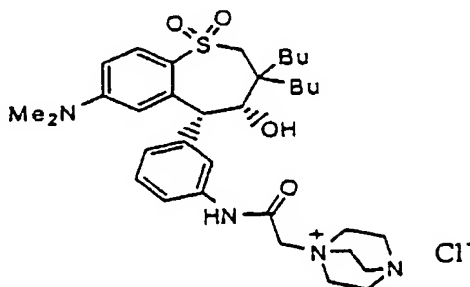
R^4 はヒドロキシであり、

R^7 及び R^8 が水素であり、

一つ以上の R^x はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項 71 に記載の化合物。

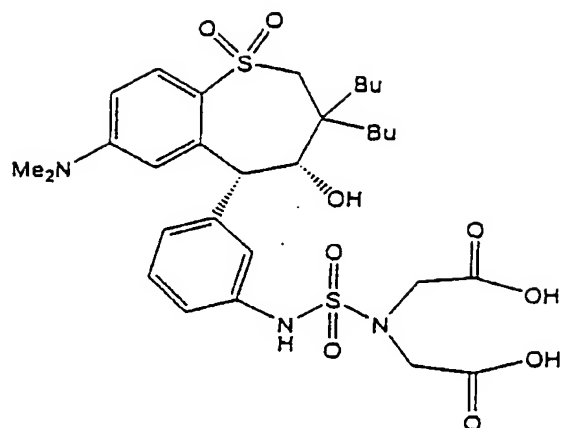
【請求項 86】 以下の構造式を有する、請求項 71 に記載の化合物。

【化 28】



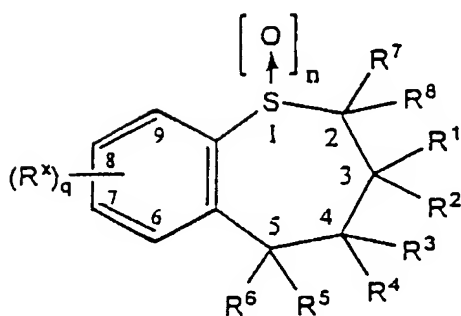
【請求項 87】 以下の構造式を有する、請求項 71 に記載の化合物。

【化 29】



【請求項 88】 式 (I) で表わされ、

【化 30】



(I)

式中、q は 1 又は 2 であり、

n は 2 であり、

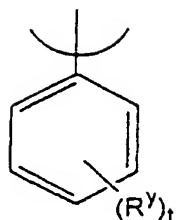
R¹ 及び R² はそれぞれアルキルであり、

R³ はヒドロキシであり、

R⁴ 及び R⁶ は水素であり、

R⁵ は式 (I I) を有し、

【化 31】



(II)

式中、 t は0から5の整数であり、

一つ以上の R^y は OR^{13} であり、

R^{13} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級アリールアルキル及びアルコキシアルキルからなる群から選択され、

前記 R^{13} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキル基は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素有し、

R^{13} は、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

R^9 及び R^{10} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノア

ルキル、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 NH_2 及び SH でない限り、 R^9 及び R^{10} が前記定義と同じであり、又は

R^{11} 及び R^{12} は窒素原子又は炭素原子ともに環を形成し、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^7 及び R^8 が水素であり、

一つ以上の R^* はアルコキシ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から独立に選択された化合物、若しくは、

それらの薬剤学的に許容な塩、溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項89】 R^1 及び R^2 がそれぞれ n -ブチルである、請求項88に記載の化合物。

【請求項90】 t は1であり、 R_y は OR^{13} であり、 R^{13} は請求項88に記載のものである、請求項89に記載の化合物。

【請求項91】 一つ以上の R^* はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項90に記載の化合物。

【請求項92】 R^* はジメチルアミノである、請求項902に記載の化合物。

【請求項93】 t は1であり、
 R_y はパラ- OR^{13} であり、
 R^{13} は請求項88に記載のものである、請求項90に記載の化合物。

【請求項94】 t は1であり、
 R_y はメタ- OR^{13} であり、
 R^{13} は請求項88に記載のものである、請求項90に記載の化合物。

【請求項95】 4R、5R配置を有する、請求項90に記載の化合物。

【請求項96】 請求項1ないし95のうちいずれか一項に記載の化合物の
坑高脂血症状態に有効な量と、

薬学的に許容なキャリアと、
を含む薬学組成物。

【請求項97】 請求項1ないし95のうちいずれか一項に記載の化合物の
坑アテローム硬化に有効な量と、

薬学的に許容なキャリアと、
を含む薬学組成物。

【請求項98】 請求項1ないし95のうちいずれか一項に記載の化合物の
坑高コレステロール血に有効な量と、

薬学的に許容なキャリアと、
を含む薬学組成物。

【請求項99】 単位投与形態にて、請求項96に記載の組成物を必要とする患者に投与することからなる、高脂血症状態の予防若しくは治療方法。

【請求項100】 単位投与形態にて、請求項97に記載の組成物を必要とする患者に投与することからなる、アテローム硬化状態の予防若しくは治療方法。

【請求項101】 単位投与形態にて、請求項98に記載の組成物を必要とする患者に投与することからなる、高コレステロール血の予防若しくは治療方法。

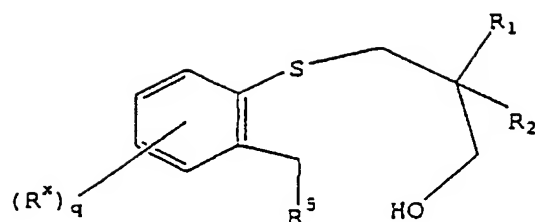
【請求項102】 高脂血症状態の予防若しくは治療に使用する薬剤の調製に、請求項1ないし95のうち何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項103】 アテローム硬化状態の予防若しくは治療に使用する薬剤の調製に、請求項1ないし95のうち何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項104】 高コレステロール状態の予防若しくは治療に使用する薬剤の調製に、請求項1ないし95のうち何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項105】 下記構造を有する化合物の合成方法であって、

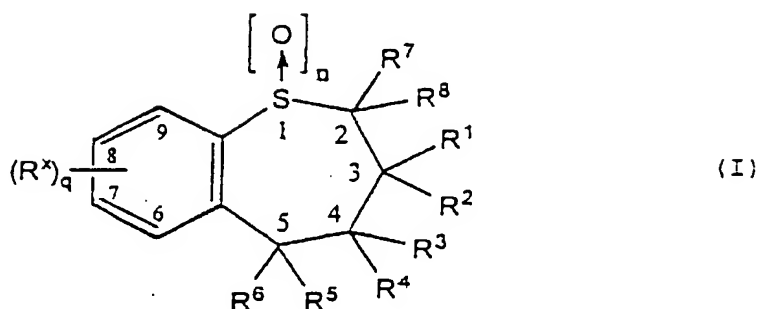
【化32】



XLI

式 (I) で表わされ、

【化1】



(I)

上記の q は 1 から 4 の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキシ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、P⁺R⁹R¹⁰A⁻又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R¹及びR²は、炭素とともに付きC₃～C₁₀のシクロアルキルを形成し、

R³はヒドロキシであり、

R⁴は水素であり、

R⁵及びR⁶は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR³⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹及びSO₃R⁹からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、COR¹³、NR¹³C(O)R¹⁴、NR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹³CO₂R¹⁴、OC(O)NR¹³R¹⁴、NR¹³SOR¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SONR¹⁴R¹⁵、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、P(O)R¹³R¹⁴、P⁺R¹³R¹⁴R¹⁵A⁻、P(OR¹³)OR¹⁴A⁻及びN⁺R⁹R¹¹R¹²

A⁻から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A⁻は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、OR⁷、NR⁷R⁸、SR⁷、S(O)R⁷、SO₂R⁷、CO₂R⁷、CN、オキソ、CONR⁷R⁸、N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻、アルキル、アルケニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、P(O)R⁷R⁸、P⁺R⁷R⁸R⁹A⁻及びP(O)(OR⁷)OR⁸からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR⁷、N⁺R⁷R⁸A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁷A⁻、PR⁷、P(O)R⁷、P⁺R⁷R⁸A⁻又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、PR⁹、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、P(O)R⁹、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、スルホアルキ

ル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $C(ONR^9R^{10})$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素であり、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9 、 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 、 R^{10} 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$ 、 A^- 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^x にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R$

$1^3 R^{14}$ 、 $P^+ R^{13} R^{14} R^{15} A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+ R^{13} R^{14} A^-$ 及び $N^+ R^9 R^{11} R^{12} A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物であり、

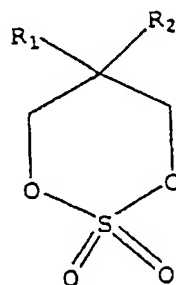
抽出剤でチオフェノールを処理する工程と、

スルフェートのグループを有する中間を生成させるように、チオフェニルと環状スルフェートとをカップリング反応させる工程と、

式XL I の化合物を生成させるように、前記中間体のスルフェートのグループを除去する工程と、を含む合成方法。

【請求項106】 前記環状スルフェートは下記式の構造を有し、

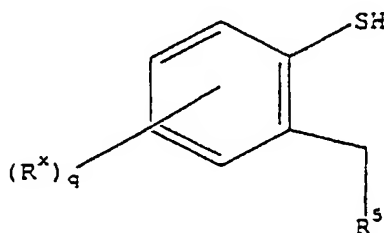
【化33】



XL

前記チオフェノールは下記式の構造を有し、

【化34】



XVIII A

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^* 及び q は請求項105に記載されたものと同じである、請求項105に記載の合成方法。

【請求項107】 前記スルフェートのグループは前記中間体を加水分解剤で処理することにより除去する、請求項105に記載の合成方法。

【請求項108】 前記加水分解剤は鉍酸である、請求項107に記載の合成方法。

【請求項109】 前記加水分解剤は塩酸及び硫酸からなる群から選択される、請求項107に記載の合成方法。

【請求項110】 前記抽出剤は少なくとも約10のpHを有する塩基である、請求項106に記載の合成方法。

【請求項111】 前記抽出剤はアルカリ金属ヒドリドである、請求項106に記載の合成方法。

【請求項112】 前記抽出剤は水素化ナトリウムである、請求項106に記載の合成方法。

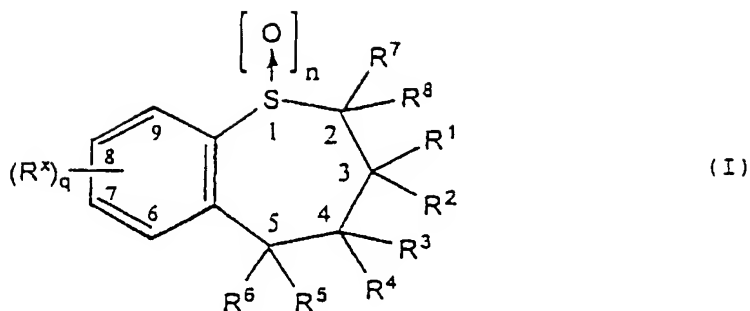
【請求項113】 R^1 及び R^2 はアルキルから独立に選択される、請求項106に記載の合成方法。

【請求項114】 R^1 及び R^2 はエチル、 n -ブチル、イソ-ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択される、請求項106に記載の合成方法。

【請求項115】 R^1 及び R^2 は n -ブチルである、請求項106に記載の合成方法。

【請求項116】 式(I)を有する化合物の合成方法であって、

【化35】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は2であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ

、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 はヒドロキシであり、

R^4 は、水素であり、

R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリ

ール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロシクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素であり、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテ

ロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^x にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物であり、

アルコールを生成させるために、環状スルフェートとチオフェノールとを反応させる工程と、

スルホン-アルデヒドを生成させるように、前記アルコールを酸化させる工程と、

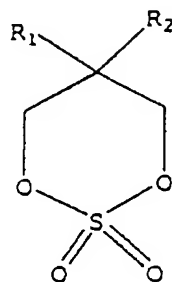
式Iの化合物を生成させるように、前記スルホン-アルデヒドを環化させる工

程と、

を含む合成方法。

【請求項 117】 前記環状スルフェートは下記式を有し、

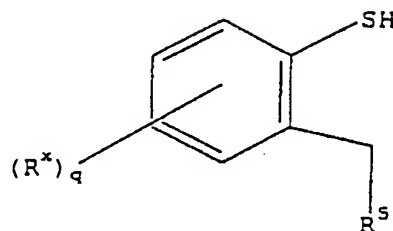
【化 36】



XL

前記チオフェノールは下記式を有し、

【化 37】



XVIII A

式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^* 及び q は請求項 116 に記載のものである、請求項 116 に記載の合成方法。

【請求項 118】 R^1 及び R^2 はアルキルから独立に選択される、請求項 117 に記載の合成方法。

【請求項 119】 R^1 及び R^2 はエチル、 n -ブチル、イソ-ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択された、請求項 117 に記載の合成方法。

【請求項 120】 R^1 及び R^2 は n -ブチルである、請求項 117 に記載

の合成方法。

【請求項121】 前記アルコールは酸化剤により酸化されてアルデヒドを生成する、請求項117に記載の合成方法。

【請求項122】 前記アルデヒドは酸化剤により酸化されてスルホン-アルデヒドを生成する、請求項121に記載の合成方法。

【請求項123】 前記スルホン-アルデヒドは、pHが約8から約9を有する塩基である環化剤により環化される、請求項117に記載の合成方法。

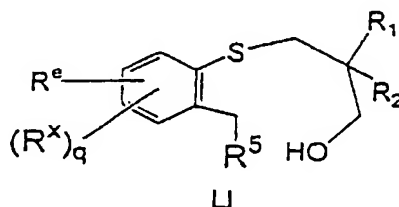
【請求項124】 前記スルホン-アルデヒドは、アルカリアルコキシド塩基である環化剤により環化される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項125】 前記スルホン-アルデヒドはカリウムt-ブトキシドにより環化される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項126】 前記アルコールはピリジウムクロロホルメートにより酸化されてアルデヒドが生成し、そのアルデヒドはメタクロロ過安息香酸により酸化されてスルホン-アルデヒドを生成し、そのスルホン-アルデヒドはカリウムt-ブトキシドにより環化される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項127】 下記式(LI)を有する化合物の合成方法であって、

【化38】



式中、qは1から4の整数であり、

R¹及びR²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリー

ル、アリアルアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリアル及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキシ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリアル、アルコキシ、アルコシアルキル、(ポリアルキル)アリアル及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリアルアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリアル、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボシアルキルアミノ、カルボシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 はヒドロキシであり、

R^4 は、水素であり、

R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、ハロゲン、オキシ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}N$

$R^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイ

クル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 PR^9 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素であり、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 SO_3

R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CN 、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

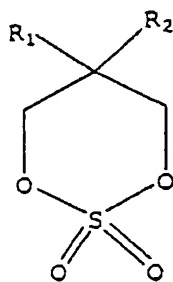
R^e はパラ位もしくはオルト位に位置する電子吸引基である化合物であり、ハロベンゼンを抽出剤で処理する工程と、

スルフェートのグループを有する中間体を生成させるように、前記ハロベンゼンと環状スルフェートをカップリングさせる工程と、

式L I の化合物を生成させるように、前記中間体のスルフェートのグループを除去する工程と、を含む合成方法。

【請求項128】 前記環状スルフェートは下記式の構造を有し、

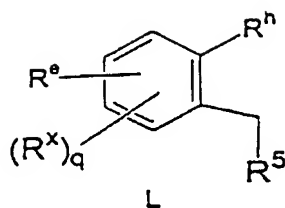
【化39】



XL

前記ハロベンゼンは下記式の構造を有し、

【化40】



式中、 R^h はハロゲンであり、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^x 、 R^e 及び q は請求項 1 2 7 に記載のものである、請求項 1 2 7 に記載の合成方法。

【請求項 1 2 9】 前記スルフェートのグループは加水分解剤により前記中間体を処理することにより除去する、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 0】 前記加水分解剤は鉍酸である、請求項 1 2 9 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 1】 前記加水分解剤は塩酸及び硫酸からなる群から選択される、請求項 1 2 9 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 2】 前記抽出剤はジアルカリ金属スルフィドである、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 3】 前記抽出剤はジリチウムスルフィドである、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 4】 R^1 及び R^2 はアルキルから独立に選択される、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 5】 R^1 及び R^2 は、エチル、 n -ブチル、イソ-ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択された、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

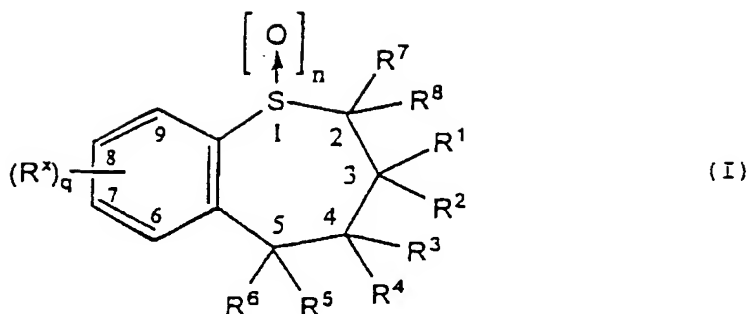
【請求項 1 3 6】 R^1 及び R^2 は n -ブチルである、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 7】 R^h はクロロである、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 8】 R^e は p -ニトロである、請求項 1 2 8 に記載の合成方法。

【請求項 1 3 9】 下記式 I を有する化合物の合成方法であって、

【化 4 1】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は2であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ

、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 はヒドロキシであり、

R^4 は、水素であり、

R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリ

ール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R¹³ 及び R¹⁴ は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R¹⁴ 及び R¹⁵ は共に窒素原子と付き環を形成し、

R³⁰ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R⁷ 及び R⁸ は水素であり、

一つ以上の R^{*} は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、S(O)₂R¹³、SO₃R¹³、S⁺R¹³R¹⁴A⁻、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)OM、COR¹³、OR¹⁸、S(O)_nNR¹⁸、NR¹³R¹⁸、NR¹⁸OR¹⁴、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻又はC(O)OMでさらに置換され、

R¹⁸ は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテ

ロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CN 、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

Re はパラ位若しくはオルソ位の位置する電子吸引性である化合物であって、アルコールを生成させるために、環状スルフェートをハロベンゼンで処理する工程と、

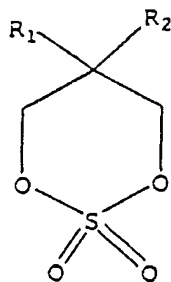
スルホン-アルデヒドを生成させるように、前記スルホン-アルデヒドを環化させる工程と、

式 I の化合物を生成させるために、前記スルホン - アルデヒドを環化させる工程と、

を含む合成方法。

【請求項 140】 前記環状スルフェートは下記式を有し、

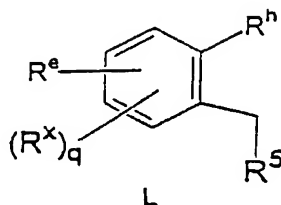
【化 42】



XL

前記ハロベンゼンは下記式を有し、

【化 43】



L

式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^x 及び R^e は請求項 139 に記載されたものであり、 R^h はハロゲンである、請求項 139 に記載の合成方法。

【請求項 141】 前記スルフェートのグループは前記中間体を加水分解剤で処理することにより除去する、請求項 140 に記載の合成方法。

【請求項 142】 前記加水分解剤は鉍酸である、請求 7 項 141 に記載の合成方法。

【請求項 143】 前記加水分解剤は塩酸及び硫酸からなる群から選択される、請求項 140 に記載の合成方法。

【請求項 144】 前記抽出剤はジアルキル金属スルフィドである、請求項

140に記載の合成方法。

【請求項145】 前記抽出剤はジリチウムスルフィドである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項146】 R^1 及び R^2 はアルキルから独立に選択される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項147】 R^1 及び R^2 はエチル、*n*-ブチル、イソ-ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項148】 R^1 及び R^2 は *n*-ブチルである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項149】 R^h はクロロである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項150】 R^e は *p*-ニトロである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項151】 前記アルコールは酸化剤により酸化されてスルホンが生成する、請求項140に記載の合成方法。

【請求項152】 前記スルホン酸化剤により酸化されてスルホン-アルデヒドが生成する、請求項140に記載の合成方法。

【請求項153】 前記スルホン-アルデヒドは、*pH*が約8から約9を有する塩基である環化剤により環化される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項154】 前記スルホン-アルデヒドは、アルカリアルコキシド塩基である環化剤により環化される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項155】 前記スルホン-アルデヒドはカリウム *t*-ブトキシドで環化され、請求項140に記載の合成方法。

【請求項156】 前記アルコールはメタクロロ過安息香酸により酸化され、スルホンが生成し、前記アルデヒドはピリジウムクロロホルメートにより酸化され、スルホン-アルデヒドが生成し、前記スルホン-アルデヒドはカリウム *t*-ブトキシドにより環化される、請求項140に記載の合成方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景発明の分野

本発明は、新規なベンゾチエピン類、それらの誘導体及び類似体、また、上記化合物を含有する薬学組成物、並びに、特に、哺乳類のアテローム硬化若しくは高コレステロール血と関連するような高脂血症の予防及び治療に利用される薬剤の使用に関する。

【0002】

関連技術の説明

全コレステロールの高濃度及び低密度リポタンパク質と関連した高脂血症状態は、冠状心臓病及び特にアテローム硬化の大きな危険要因であることは、十分に理解されている。腸管の内腔の胆汁酸の循環により感染すると、因果関係にある血清コレステロールのレベルが低下することが判明した。かかる低下を示す免疫学的データが蓄積され、アテローム硬化の病気状態に改善がなされている。Biochimica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 225-287に記載のStedroskyによる「Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolemic properties」には、胆汁酸とコレステロールを囲繞する生化学、生理学及び公知の活性剤が記載されている。

【0003】

病態生理学的変化は、ヒトの胆汁酸の腸肝循環の中断と一致することが、Gastroenterology, 1982; 83: 804-11に記載されたJ. E. 他「Primary Bile Acid Malabsorption: Defective in Vitro Ileal Active Bile Acid Transport」により示された。

【0004】

実際に、コレステイルアミンは腸管内で胆汁酸と結合し、よって正常な腸肝循環を妨害する(Reihner他、「Regulation of hepatic cholesterol metabolism in humans: stimulatory effects of cholestyramine on HMG-CoA reductase activity and low density lipoprotein receptor expression in gallstone pati

ents」 Journal of Lipid Research, Vol. 31, 1990, 2219-2226とSuckling他、
「Cholesterol Lowering and bile acid excersion in the hamster with cholestyramine treatment」、Atherosclerosis, 89(1991) 183-190)。これは、コレステロールとコレステロール浄化を向上させ、血清LDLコレステロールレベルを低下させる肝臓のLDLレセプタのアップレグレーションとを利用した肝臓により合成された肝臓の胆汁酸の増加をもたらす。

【0005】

胆汁酸の再循環の低減への別のアプローチには、回腸胆汁酸運搬システムは、特異運搬阻害剤による腸肝循環の中断に基づく高コレステロール血の治療の推定される薬学ターゲットである (Kramer他、「Intestinal Bile Acid Absorption」 The Journal of Biological Chemistry」、Vol. 268, No. 24, Issue of August 25, pp. 18035-18046, 1993)。

【0006】

一連の特許出願では、例えば、カナダ特許出願第2,025,294号、第2,078,588号、2,085,782号及び第2,085,830号及び欧州特許出願第0379161号、第0549967号、第0563731号では、ヘキストアクチエンゲゼルシャフトは、胆汁酸を含む、腸肝循環システムのさまざまな天然物質及びそれらの誘導体の高分子を開示しており、薬として十分に有効であるLDLコレステロールレベルを低下させ、特に高コレステロール剤として利用できる目標をもって、生理学的に胆汁酸運搬を阻害する。

【0007】

インビトロでの胆汁酸運搬では、発明名称「Hypolipidemic Benzothiazepine compounds」であるWO特許出願第93/16055号に開示された高コレステロール活性を阻害することが開示されている。

【0008】

選択されたベンゾチエピン類は、脂肪酸代謝及び冠状血管病気を含む多くの使用の関するWO93/321146号に開示されている。

【0009】

他の選択されたベンゾチエピン類は低脂血及び高脂血剤、特に、縮合ビスクロ

ベンゾチエピン環のフェニル環に隣接した炭素に結合したアミドをより限定された化合物を開示している、欧州特許出願第508425号、フランス国特許出願第2661676号、及びWO92/18462号に開示されている、アテローム硬化の治療及び予防として利用されることが公知である。

【0010】

上記文献は、高脂血症の予防及び治療、さらに高コレステロール剤としての有用である、安全で、効果的な薬剤の発見を目指した努力が継続されていることを示している。

【0011】

また、選択されたベンゾチエピン類は本発明の有用性中にないさまざまな病気状態に使用されることが開示されている。具体的には、ダーウエントアブストラクトNo. 93-351589号である欧州特許出願第568898A号、ダーウエントNo. 89-370688号であるWO98/1477/A号、ダーウエント50701R-Bである米国特許第3,520,891号、ダーウエントアブストラクトNo. 65860T-Bである米国特許第3,287,370号、第3,389,144号、第3,694,446号、及びWO92/18462号がある。

【0012】

さらに、本発明は新規なベンゾチエピン類、それらの薬学組成物及び使用方法を提供する。

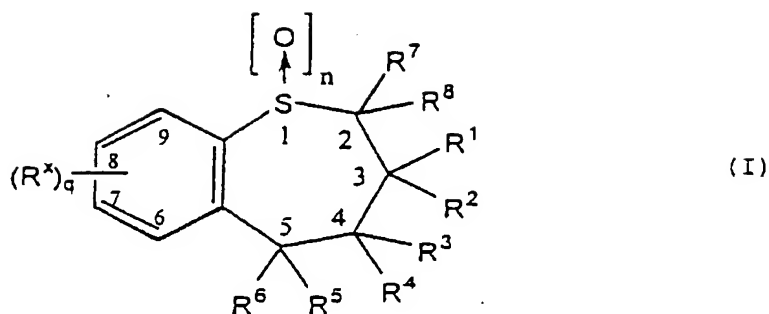
【0013】

発明の要約

したがって、多くの態様の中で、本発明は、式(I)で表わされ、

【0014】

【化44】



式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボ

キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、カルボキシ在り切るアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロシサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロシサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシサイクル、四級ヘテロシサイクル、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシサイクル、四級ヘテロシサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロシサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C($

O) R^{14} 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアルアルキル、アルキルヘテロアリアルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリアルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物

、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロシクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、

ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアールは、 OR^9 、 NR^9 、 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群

で任意に置換され、

R^5 がOHで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 及び R^8 が全て水素でないときに R^5 及び R^6 の双方は水素、OH若しくはSHでなく、

R^5 又は R^6 はフェニルであるときに R^1 または R^2 の一つのみが水素であり、

q が1であると R^x はスチリル、アニリノまたはアニリリノカルボキシであり、 R^5 又は R^6 の一つのみがアルキルであり、

n が1であり、 R^1 、 R^3 、 R^7 及び R^8 が水素であると、 R^2 は水素、アルキル又はアリールであり、 R^4 は未置換のアミノ又は一つ以上のアルキル又はアリール基で置換されたアミノであり、 R^5 は水素、アルキル又はアリールであり、 R^6 はヒドロキシ以外である化合物、若しくは、

その薬学的に許容な塩またはそれらのプロドラッグを提供する。

【0015】

好ましくは、 R^5 及び R^6 は水素、アリール、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールからなる群から独立に選択され、

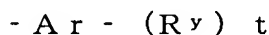
ここで、前記アリール、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、O、NR

7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換される。

【0016】

好ましくは、 R^5 又は R^6 は下記式を有し、



ここで、 t は0から5の整数であり、

Ar はフェニル、チオフエニル、ピリジル、ピペラジニル、ピペロニル、ピローリル、ナフチル、フラニル、アントラセニル、キノリニル、イソキノリニル、キノザリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル及びベンゾイソチアゾリルからなる群から選択され、

一つ以上の R^y は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}$ 、 R^{15} 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ か

らなる群から独立に選択され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリアル、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

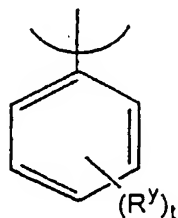
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有する。

【0017】

より好ましくは、 R^5 又は R^6 は下記式(II)を有する。

【0018】

【化45】

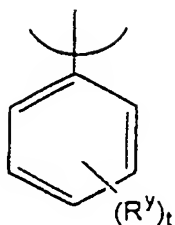


(II)

特に関心のある化合物の第一の分類は、式(I)の化合物からなり、
 式中、 q は1又は2であり、
 n は2であり、
 R^1 及び R^2 はそれぞれアルキルであり、
 R^3 はヒドロキシであり、
 R^4 及び R^6 は水素であり、
 R^5 は式(II)を有し、

【0019】

【化46】



(II)

式中、 t は0から5の整数であり、

一つ以上の R^y は OR^{13} であり、

R^{13} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール及び四級アリールアルキルからなる群から選択され、

前記 R^{13} のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキル基は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を有し、

R^{13} は、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

R^9 及び R^{10} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 がOH、 NH_2 及びSHでない限り、 R^9 及び R^{10} が前記定義と同じであり、又は

R^{11} 及び R^{12} は窒素原子又は炭素原子ともに環を形成し、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R^7 及び R^8 が水素であり、

一つ以上の R^x はアルコキシ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から独立に選択された化合物、若しくは、

それらの薬剤学的に許容な塩、溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

【0020】

特に関心のある化合物の第二の分類は、式(I)の化合物からなり、
式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、

NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$

又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=\text{O}$ 、 $=\text{NOR}^{11}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^9$ 、又は $=\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13a} で置換されたアリールであり、

R^{13a} は、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から選択され、

R^{13a} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキ

シアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、キナジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリ

ール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9

R^{10} 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$
 A^- 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^* は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ

、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}$
 A^- 又は $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CN 、ハロゲン、 $\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{A}^-$ 、 PR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 PR^9 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 又は $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 及び $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

【0021】

本分類での好適な化合物は、

R^5 は OR^{13a} で置換されたフェニルであり、

R^{13a} は、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル及びカルボキシアリールアミノカルボニルアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13a} は、カルボキシ、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール及び NR^9R^{10} からなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された化合物である。

【0022】

本分類でのより好適な化合物は、

R^5 は OR^{13a} で置換されたフェニルであり、

R^{13a} はアルキルアリールアルキルであり、

R^{13a} は、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールからなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された化合物である。

【0023】

本分類でのさらに好適な化合物は、

R^5 は OR^{13a} で置換されたフェニルであり、

R^{13a} はアルキルアリールアルキルであり、

R^{13a} は、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールからなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された化合物である。

【0024】

特に関心のある化合物の第三の分類は式 (I) の化合物であり、

式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアリール、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリー
ル、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、
アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロ
ゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基
で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ
、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 O 、
 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$
又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル
、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル
、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボ
キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ
、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウム
アルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、ア
リール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は
前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア
リール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロ
サイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、
シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、
 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立

に選択され、 R^3 及び R^4 が OH、 HN_2 と SH でなく、ここの R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13b} で置換されたアリールであり、

R^{13b} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b} は、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル又はキナジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}$

A⁻から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A⁻は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンで、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、OR⁷、NR⁷R⁸、SR⁷、S(O)R⁷、SO₂R⁷、CO₂R⁷、CN、オキソ、CONR⁷R⁸、N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻、アルキル、アルケニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリーールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、P(O)R⁷R⁸、P⁺R⁷R⁸R⁹A⁻及びP(O)(OR⁷)OR⁸からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR⁷、N⁺R⁷R⁸A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁷A⁻、PR⁷、P(O)R⁷、P⁺R⁷R⁸A⁻又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、アリーールアルキル、アルキルアリーールアルキル、アルキルヘテロアリーールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリーール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリーールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、PR⁹、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、P(O)R⁹、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリーール、スルホアルキ

ル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9 、 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$ 、 A^- 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CN 、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R$

$1^3 R^{14}$ 、 $P^+ R^{13} R^{14} R^{15} A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+ R^{13} R^{14} A^-$ 及び $N^+ R^9 R^{11} R^{12} A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

【0025】

本分類での好適な化合物は、

R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、

R^{13b} は、アルキル、四級ヘテロアリアルアルキル及び四級ヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13b} は、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル及びグアニジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換された化合物である。

【0026】

特に関心のある化合物の第四の分類は、式(I)の化合物からなり、

式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリアル、アリアルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリアル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリアル、アリアルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリアル及びシクロアルキルは、 OR^9 、 $NR^9 R^{10}$ 、 $N^+ R^9 R^{10} R^W A^-$ 、 SR^9 、 $S^+ R^9 R^{10} A^-$ 、 $P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2 R^9$ 、 $SO_3 R^9$ 、 $CO_2 R^9$ 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9 R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリアル、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリアル及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+ R^9 R^{10} A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+ R^9 A^-$ 、 $P^+ R^9 R^{10} A^-$

又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13b} で置換されたアリールであり、

R^{13b} は、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカル

ボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b} は、 OR^{9a} 、 $NR^{9a}R^{10}$ 、 $N^+R^{9a}R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^{9a} 、 $S(O)R^{9a}$ 、 SO_2R^{9a} 、 SO_3R^{9a} 、 CO_2R^{9a} 、 $CONR^{9a}R^{10}$ 、 $SO_2NR^{9a}R^{10}$ 、 $P^+R^{9a}R^{10}R^{11}A^-$ 、及び $S^+R^{9a}R^{10}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、 R^{9a} はカルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ及びカルボキシアルキルアミノアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリ

ール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9

R^{10} 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$
 A^- 及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアリル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアリル、カルボキシアリルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ

、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリアル、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CN 、ハロゲン、 $\text{CHNR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{A}^-$ 、 PR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 PR^9 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 又は $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリアルアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 及び $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

【0027】

本分類での好適な化合物は、

R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、

R^{13b} は、アルキル及びアルコシアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13b} は、 OR^9a 及び NR^9a R^{10} からなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

R^9a はカルボシアルキル、カルボシヘテロアリアル及びカルボシヘテロサイクルからなる群から選択され、

R^{10} はカルボシアルキルである。

【0028】

特に関心のある第五の分類は、式 (I) の化合物からなり、

式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリアル、アリアルアルキル、アルコシ、アルコシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリアル及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリアル、アリアルアルキル、アルコシ、アルコシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリアル及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキシ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリアル、アルコシ、アルコシアルキル、(ポリアルキル) アリアル及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は一つ以上の OR^{13b} で置換されたアリールであり、

R^{13b} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b} は、 $NR^9 R^{10a}$ 、 $CONR^9 R^{10a}$ 、 $SO_2 NR^9 R^{10a}$ 、 $P^+ R^9 R^{10a} R^{11} A^-$ 、及び $S^+ R^9 R^{10a} A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、 R^{10a} は、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクリルアルキルからなる群から選択され、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 $SO_2 R^9$ 及び $SO_3 R^9$ からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13} R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $SO_3 R^{13}$ 、 $NR^{13} OR^{14}$ 、 $NR^{13} N R^{14} R^{15}$ 、 NO_2 、 $CO_2 R^{13}$ 、 CN 、 OM 、 $SO_2 OM$ 、 $SO_2 NR^{13} R^{14}$ 、 $C(O) NR^{13} R^{14}$ 、 $C(O) OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13} C(O) R^{14}$ 、 $NR^{13} C(O) NR^{14} R^{15}$ 、 $NR^{13} CO_2 R^{14}$ 、 $OC(O) NR^{13} R^{14}$ 、 $NR^{13} SOR^{14}$ 、 $NR^{13} SO_2 R^{14}$ 、 $NR^{13} SONR^{14} R^{15}$ 、 $NR^{13} SO_2 NR^{14} R^{15}$ 、 $P(O) R^{13} R^{14}$ 、 $P^+ R^{13} R^{14} R^{15} A^-$ 、 $P(OR^{13}) OR^{14} A^-$ 及び $N^+ R^9 R^{11} R^{12} A^-$ から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 $NR^7 R^8$ 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2 R^7$ 、 $CO_2 R^7$ 、 CN 、オキソ、 $CONR$

$R^7 R^8$ 、 $N^+ R^7 R^8 R^9 A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O) R^7 R^8$ 、 $P^+ R^7 R^8 R^9 A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+ R^7 R^8 A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+ R^7 A^-$ 、 PR^7 、 $P(O) R^7$ 、 $P^+ R^7 R^8 A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+ R^9 R^{10} A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+ R^9 A^-$ 、 PR^9 、 $P^+ R^9 R^{10} A^-$ 、 $P(O) R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 $NR^9 R^{10}$ 、 $N^+ R^9 R^{11} R^{12} A^-$ 、 SR^9 、 $S(O) R^9$ 、 $SO_2 R^9$ 、 $SO_3 R^9$ 、オキソ、 $CO_2 R^9$ 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9 R^{10}$ 、 $SO_2 OM$ 、 $SO_2 NR^9 R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^-$ 、 $S^+ R^9 R^{10} A^-$ 及び $C(O) OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$

A-又はC (O) OMでさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^x にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

【0029】

本分類の好適な化合物は、

R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、

R^{13b} は、アルキルであり、

R^{13b} は、カルボキシアリールヘテロサイクリルチオ又は $NR^9 R^{10a}$ で置換され、

R^9 は水素であり、

R^{10} はヘテロアリールアルキルである。

【0030】

特に関心のある化合物の第六の分類は、式 (I) の化合物からなり、

式中、 q は1から4の整数であり、

n は0から2の整数であり、

R^1 及び R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアリール、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアリール、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 $NR^9 R^{10}$ 、 $N^+ R^9 R^{10} R^W A^-$ 、 SR^9 、 $S^+ R^9 R^{10} A^-$ 、 $P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^-$ 、 $S(O) R^9$ 、 $SO_2 R^9$ 、 $SO_3 R^9$ 、 $CO_2 R^9$ 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9 R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアリール、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、 O 、 NR^9 、 $N^+ R^9 R^{10} A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+ R^9 A^-$ 、 $P^+ R^9 R^{10} A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアリール、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアリール、カルボキシアリールアミノ

、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

R^3 及び R^4 は一緒に $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 が OH 、 HN_2 と SH でなく、この R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、また、

R^{11} 及び R^{12} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R^5 は $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SONR^{14}R^{15}$ 及び $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ からなる群から独立に選択された一つ以上の置換基で置換されたアリールであり、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、 A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオンであり、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SOR^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{13}S$

$\text{ONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^{+}\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^{-}$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}\text{A}^{-}$ 及び $\text{N}^{+}\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}$
 A^{-} から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 A^{-} は薬学的に許容なアニオンであり、 M は薬学的に許容なカチオン
 であり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリ
 ール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 CONR^7R^8 、 $\text{N}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^{-}$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキ
 ル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロア
 リール、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{P}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^{-}$ 及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)\text{OR}^8$ か
 らなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリ
 ール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $\text{N}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^{-}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^{+}\text{R}^7\text{A}^{-}$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^{+}\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^{-}$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキ
 ル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、
 アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロア
 ルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロア
 リール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイ
 クリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル
 及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択さ
 れ、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイ
 クル及びポリアルキルは、 O 、 NR^9 、 $\text{N}^{+}\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^{-}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、
 $\text{S}^{+}\text{R}^9\text{A}^{-}$ 、 PR^9 、 $\text{P}^{+}\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^{-}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 、フェニレン、炭水化物
 、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意
 に有し、

R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R^{16} 及び R^{17} は R^9 及び M を構成する置換基から独立に選択され、

R^{13} 及び R^{14} は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R^{14} 及び R^{15} は共に窒素原子と付き環を形成し、

R^{30} はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され、

R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上の R^x は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 SO_2NR^{14} 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR$

14、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 又は $C(O)OM$ でさらに置換され、

R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、CN、ハロゲン、 $CHNR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 及び $C(O)OM$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R^* にて、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 又は $P(O)R^9$ により任意に置換され、

ここで、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$

4、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 及び $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

【0031】

本分類の好適な化合物は、

R^5 は $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 及び $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ からなる群から選択された基で置換されたアリールである。

【0032】

本分類のさらに好適な化合物は、

R^5 は $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 及び $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ からなる群から選択された基で置換されたフェニルである。

【0033】

本発明の実施態様は、上記実施例のそれぞれを含む、式(I)の化合物に関し、少なくとも一つ以上の以下の状態で存在する：

(1) R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択される。好ましくは、 R^1 及び R^2 は C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択されることが好ましい。好ましくは、 R^1 及び R^2 は同じ C_{1-6} アルキルである。より好ましくは、 R^1 及び R^2 は n -ブチルであり、及び/又は、

(2) R^3 及び R^4 は水素及び OR^9 からなる群から独立に選択され、 R^9 は前記記載のものである。好ましくは、 R^3 は水素であり、 R^4 が OR^9 である。より好ましくは R^3 は水素であり、 R^4 は水素である、及び/又は、

(3) R^5 は置換アリールである。好ましくは、 R^5 は置換フェニルである。より好ましくは、 R^5 は OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SONR}^{14}\text{R}^{15}$ 及び $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ からなる群から選択された基で置換され

たフェニルであり、ここで R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は前記記載したものである。より好ましくは、 R^5 は OR^{13} で置換されたフェニルである。さらに好ましくは、 R^5 は OR^{13} でパラ又はメタ位で置換させたフェニルであり、 R^{13} は四級ヘテロサイクル、四級アリール又は置換アミノからなり、及び/又は、

(4) R^6 は水素であり、及び/又は、

(5) R^7 及び R^8 は水素又はアルキルからなる群から独立に選択される。好ましくは、 R^7 及び R^8 は水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択される。より好ましくは、 R^7 及び R^8 は水素であり、及び/又は、

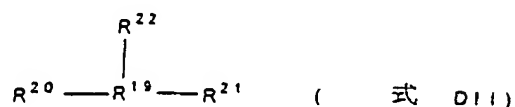
(6) R^* は OR^{13} 及び $NR^{13}R^{14}$ からなる群から選択される。好ましくは、 R^* はアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択される。より好ましくは、 R^* はメトキシ及びジメチルアミノからなる群から選択される。

【0034】

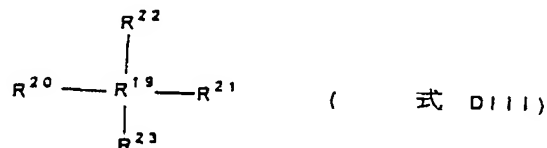
さらに、本発明は以下の化合物から選択された化合物に関する：

【0035】

【化47】



及び



ここで R^{19} はアルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアル

カンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸、ペプチド及びポリペプチドからなる群から選択され、このアルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸、ペプチド及びポリペプチドは、 O 、 NR^7R^8 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7R^8$ 、 PR^7 、 $P^+R^7R^8$ 、フェニレン、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール又はアリールにより置換された一つ以上の炭素原子を有し、

ここで、アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸、ペプチド及びポリペプチドは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}NR^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

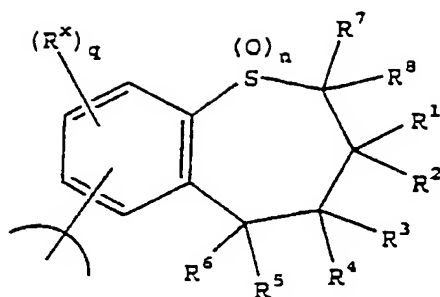
ここで、 R^{19} は式D I I及びD I I Iの化合物の R^{20} 、 R^{21} 又は R^{22} に結合した R^{19} により機能的に結合している。各 R^{20} 、 R^{21} 又は R^{22} は回腸胆汁酸印パンを阻害すさせる治療に有効であるベンゾチエピン部を含む。

【0036】

さらに、本発明は、式D I、式D I I及び式D I I Iから選択される化合物に関し、各 R^{20} 、 R^{21} 又は R^{22} は式に対応するベンゾチエピン部を有する：

【0037】

【化48】

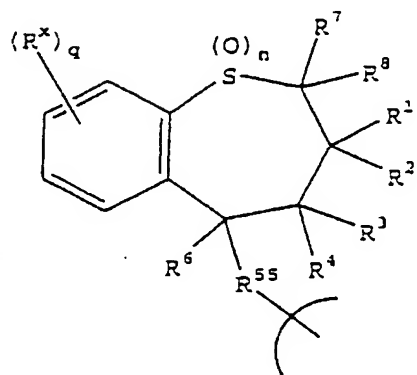


(式 DIV)

又は

【0038】

【化49】



(式 DIVA)

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^x 、 q 及び n は式Iに記載したものと同一であり、 R^{55} は共有結合又はアリーレンの何れかである。

【0039】

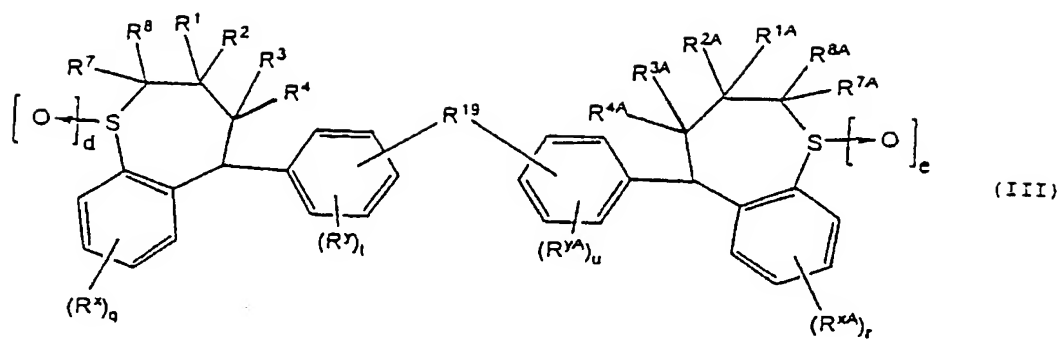
式DIVの化合物では、式DII、DIIIの各 R^{20} 、 R^{21} 又は R^{22} と、式DIIIの R^{23} とは、7又は8の位置で R^{19} と結合していることが特に好ましい。式DIVAの化合物では、 R^{55} はメタ又はパラ炭素で、 R^{19} と結合しているフェニレン部を有することが好ましい。

【0040】

式DIの例には、以下のものがある：

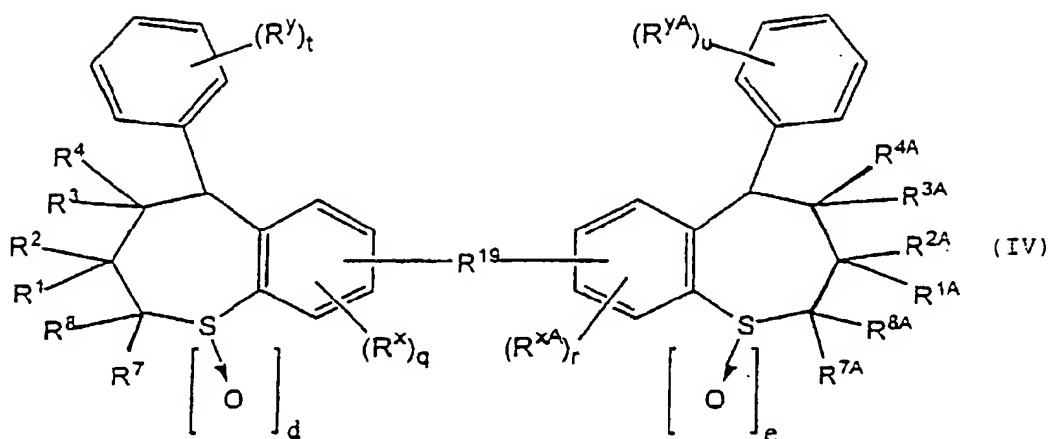
【0041】

【化50】

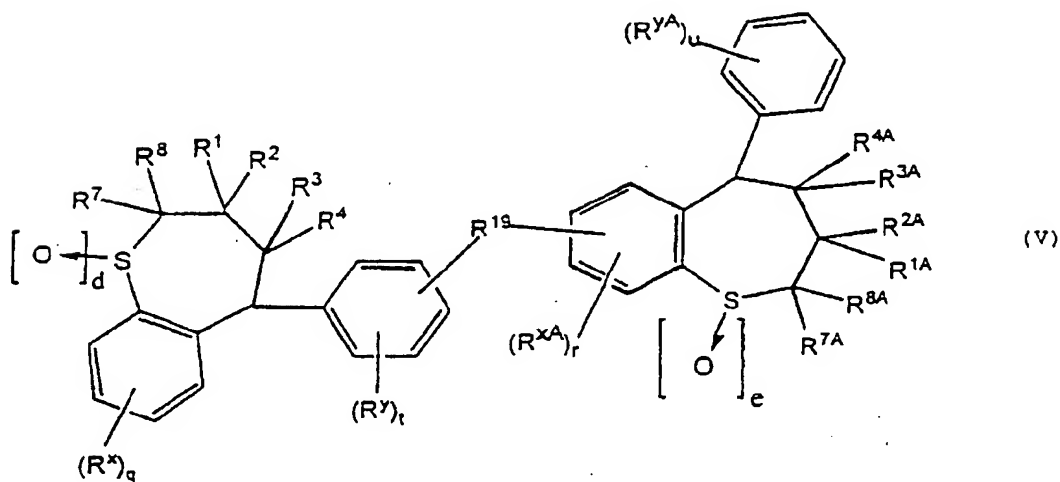


【0042】

【化51】



及び



直前で議論した二量体又は多量体構造では、本発明のベンゾチエピン化合物は、単独で、又はさまざまなに組合せて利用可能である。

【0043】

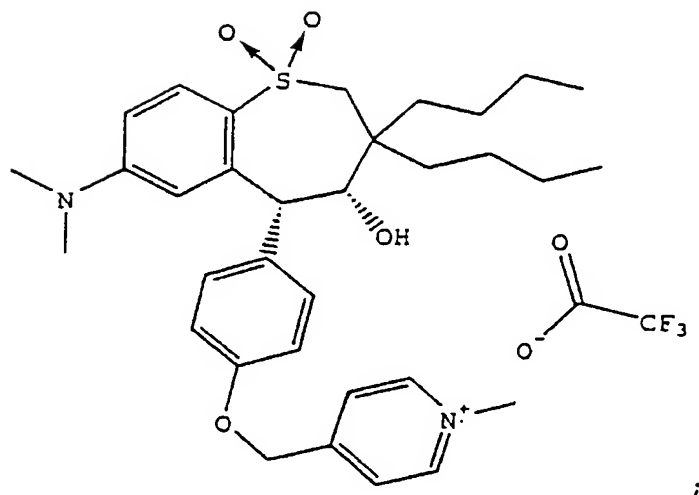
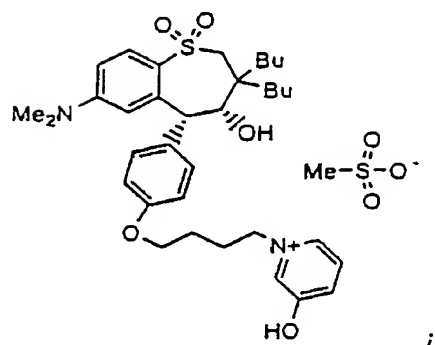
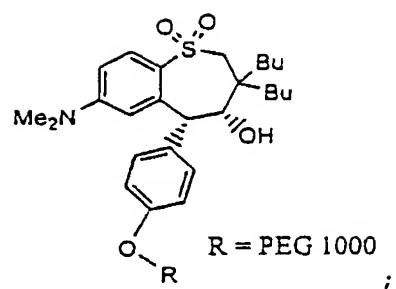
本発明の化合物では、 R^1 及び R^2 はエチル/ブチル又はブチル/ブチルである。

【0044】

関心のある別の分類の化合物には、以下の化合物がある：

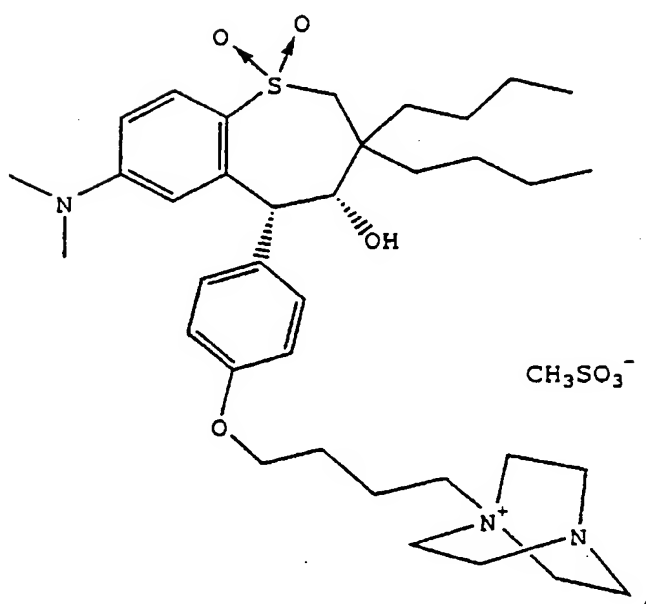
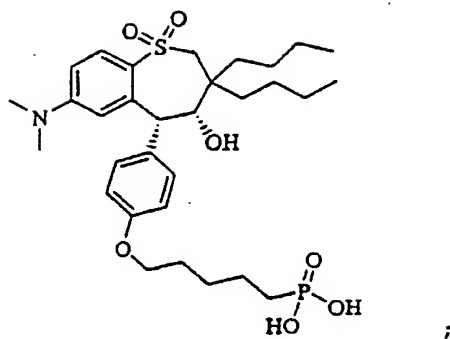
【0045】

【化52】



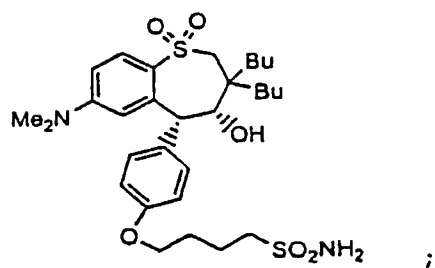
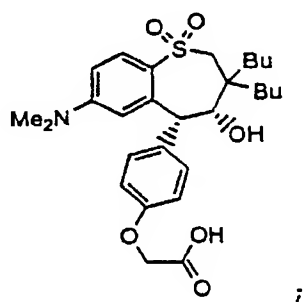
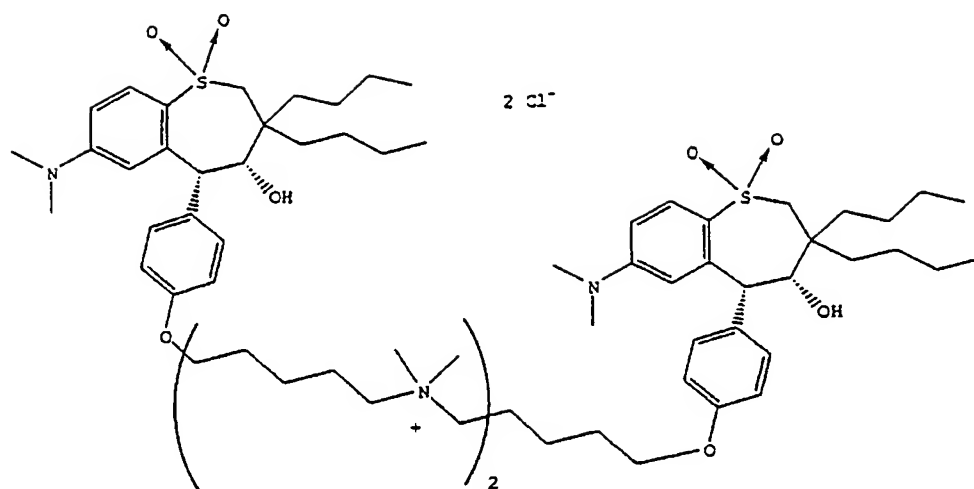
【0046】

【化53】



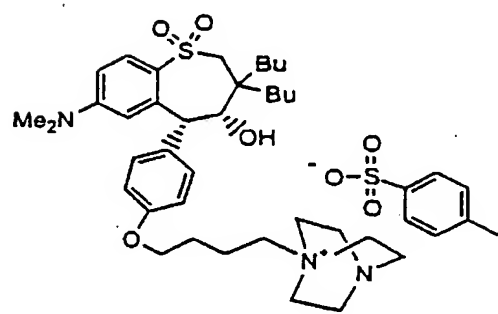
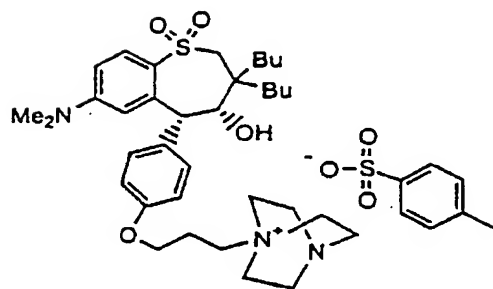
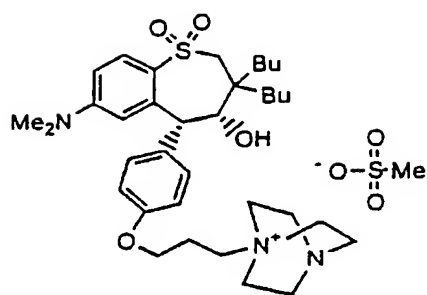
【0047】

【化54】



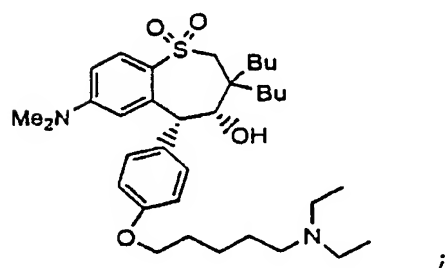
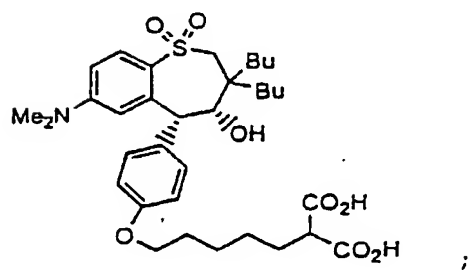
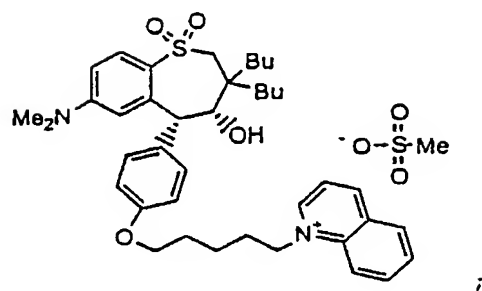
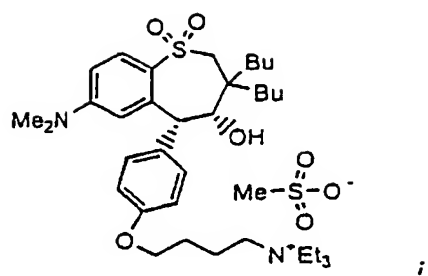
【0048】

【化55】



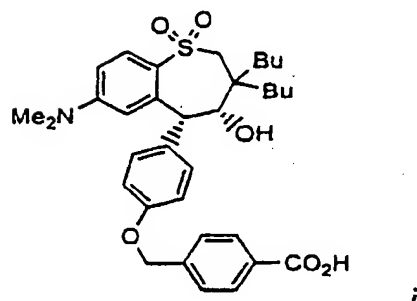
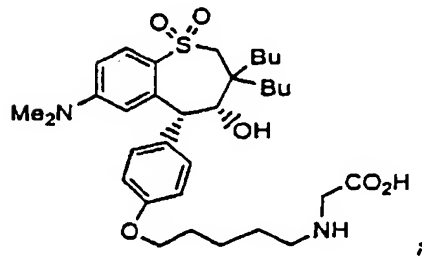
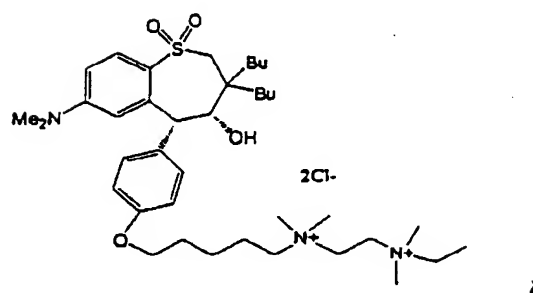
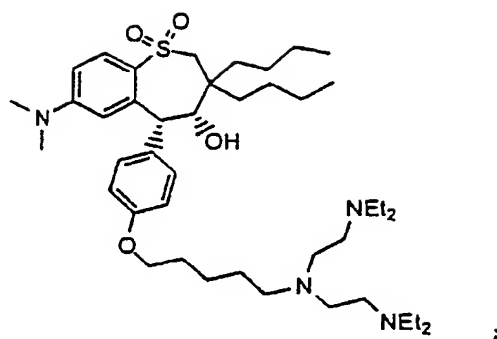
【0049】

【化56】



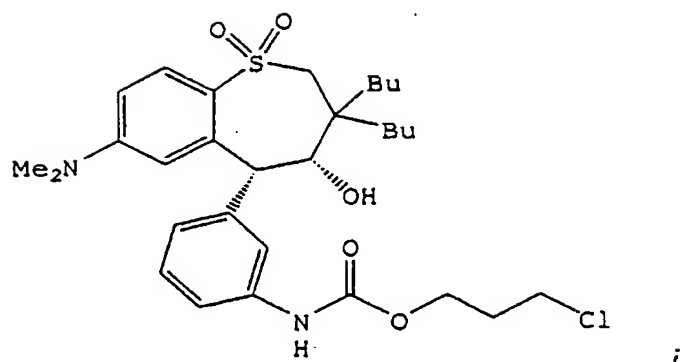
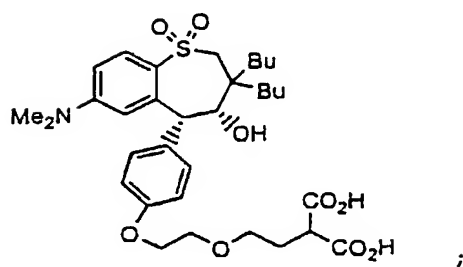
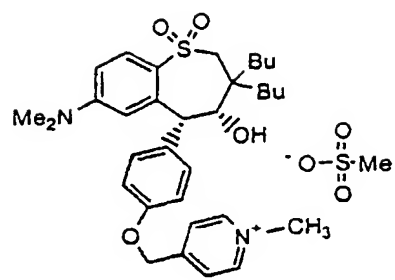
【0050】

【化57】



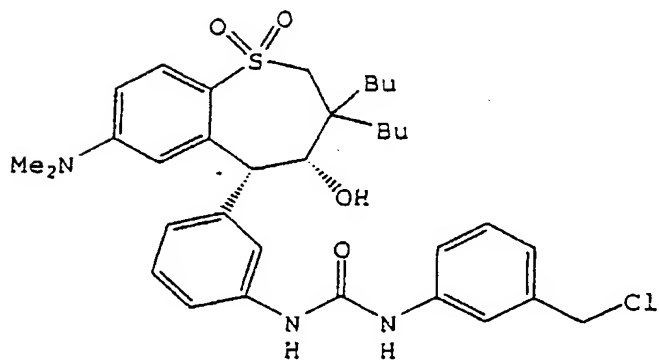
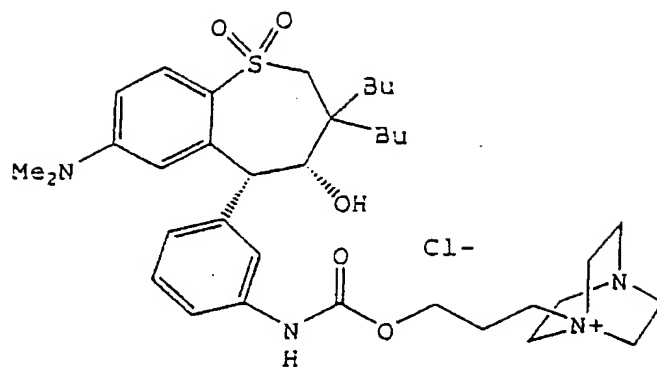
【0051】

【化58】

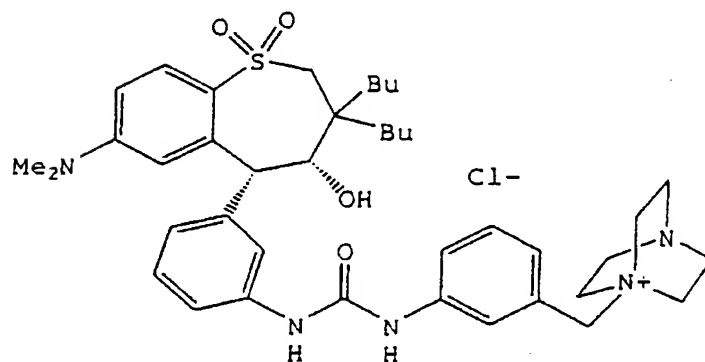


【0052】

【化59】



; 及び



別の態様では、本発明は、例えば、アテローム硬化のような高脂血症状態を示す胆汁酸運搬阻害剤の病気又は状態の予防若しくは治療用の薬学組成物を提供する。かかる組成物は、血液中の胆汁酸レベルを低下させ、又は消化システム膜にわたる運搬を低減させるのに有効な量の、単独若しくは組合わせて本願で開示する化合物と、薬学的に許容なキャリアと、賦形剤又は希釈剤とを含む。

【0053】

さらなる態様では、本発明は、胆汁酸運搬阻害剤を含み、ヒトを含む哺乳類の病気又は状態の治療方法を提供し、その方法は、単位投与形態又は分割投与にて有効な量で、単独若しくは組合わせで、本願で開示した化合物を必要とする患者に投与することを含む。

【0054】

さらなる態様では、本発明は単独でまたは組合せて、本願で開示した化合物の使用を提供し、ヒトを含む哺乳類で病気又は状態を治療するために利用する、胆汁酸運搬阻害剤の薬剤の調製を提供する。

【0055】

さらに別の態様では、本発明は、以下に詳細に説明する本発明の化合物の合成方法を提供する。

【0056】

本発明の適用可能性の範囲は、以下の詳細な説明から明らかである。しかしながら、本発明の好適な実施態様を示す以下の詳細な説明及び実施例は、例示である。なぜならば、本発明の精神及び範囲内でのさまざまな変形及び変更態様は、以下の詳細な説明から、当業者には明白となるからである。

【0057】

発明の詳細な説明

以下の詳細な説明によれば、当業者は本発明を実施することができる。さらに、本詳細な説明は、本発明の発見の精神及び範囲から逸脱することなく、当業者にはさまざまな変形及び変更態様ができるので、本発明を不当に制限するものとして解釈すべきではない。

【0058】

主要な引用文献の内容は、全体として本願に援用される。

【0059】

定義

読み手に以下の詳細な説明を十分に理解してもらうために、以下の定義を提供する：

特に断りがない限り、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」とは、アルキルでは、1から20の炭素の直鎖又は分岐鎖炭化水素であり、本発明でのアルケニル及びアルキニルは2から20の炭素の直鎖又は分岐鎖炭化水素であり、よって、例えば、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルであり、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニルであり、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニルであり、それらの異性体を含む。

【0060】

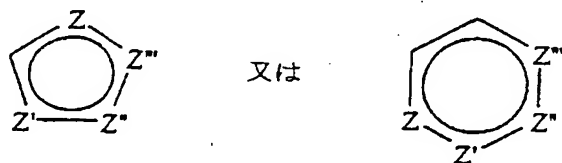
「アリール」とは、以下に限定されないが、置換又は未置換フェニル、ナフチルまたはアントラセニルのような完全な不飽和モノ又は多環式炭素環である。

【0061】

「ヘテロサイクル」とは、置換又は未置換の単または多環炭素環であり、ここに一つ以上のヘテロ原子はN、S、P又はOにより置換可能である。これには、例えば、以下の構造がある：

【0062】

【化60】



ここで、Z、Z'、Z''又はZ'''はC、S、P、O又はNであり、別のZ原子に二重結合により付いているとき、又は別のO又はS原子についているとき、Z、Z'、Z''又はZ'''の何れか一つは炭素以外であるが、O又はSではない。さらに、それぞれがCであるときは、任意の置換基がZ、Z'、Z''又はZ'''に付いていることが理解できる。

【0063】

用語「ヘテロアリール」とは、完全に不飽和であるヘテロ環のことを意味する。

【0064】

「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリアル」のいずれも、関心のある分子に付いた点は環内のヘテロ原子または何れかの場所である。

【0065】

用語「四級ヘテロサイクル」とは、一つ以上のヘテロ原子、例えば、O、N、S又はPが正の帯電した数多くの結合をするヘテロサイクルを意味する。四級ヘテロサイクルが関心のある分子に付いた点はヘテロ原子又はいずれかの場所である。

【0066】

用語「四級ヘテロアリアル」とは、一つ以上のヘテロ原子、例えば、O、N、S又はPの一つ以上が、正に帯電し得る数多くの結合を注するヘテロアリアルを意味する。四級ヘテロアリアルが関心のある分子に付いた点は、ヘテロ原子または何れかの場所である。

【0067】

用語「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基のことをいう。

【0068】

用語「ハロアルキル」とは、一つ以上のハロゲンで置換されたアルキルのおとをいう。

【0069】

用語「シクロアルキル」とは、単又は多環式炭素環をいい、各環には3ないし10の炭素原子を含み、何れかの間には一つジ用の二重結合又は三重結合を含む。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロアルケニル及びシクロヘプチルがある。用語「シクロアルキル」とは、さらにスピロシステムを含み、シクロアルキル環はベンゾチエピンの7員環のヘテロ環と共通の環原子を有する。

【0070】

用語「ジイル」とは、関心のある分子について2点を有する前記部分を有する二官能基を意味する。

【0071】

用語「オキソ」とは、二重結合の酸素をいう。

【0072】

用語「ポリアルキル」とは、約20,000、好ましくは約10,000、より好ましくは約5,000までの分子量を有する分岐鎖または直鎖の炭化水素を意味する。

【0073】

用語「ポリエーテル」とは、酸素により置換された一つ以上の炭素を有し、ポリエーテルは約20,000、好ましくは約10,000、より好ましくは約5,000までの分子量を有するポリアルキルをいう。

【0074】

用語「ポリアルコキシ」とは、約20,000、好ましくは約10,000、より好ましくは約5,000までの分子量を有するアルキレンオキシドのポリマーをいう。

【0075】

用語「シクロアルキリデン」とは単又は多環炭素環をいい、環構造内の炭素は環構造内にない原子と二重結合している。

【0076】

用語「炭水化物」とは、モノ、ジ、トリ又はポリサッカライドをいい、ポリサッカライドは、約20,000の分子量、例えば、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース又はキトサンである。

【0077】

用語「ペプチド」とは、約100個のアミノ酸単位までを含有するポリアミノ酸を意味する。

【0078】

用語「ポリペプチド」とは、約100個のアミノ酸単位から約1000個のアミノ酸単位、好ましくは約100個のアミノ酸から約750個のアミノ酸単位、より好ましくは約100個のアミノ酸から約500個のアミノ酸単位を含有するポリアミノ酸をいう。

【0079】

用語「アルキルアンモニウムアルキル」とは、 NH_2 基又はモノ若しくはジあるいはトリ置換アミノ基をいい、何れかはアルキルに結合しており、前記アルキルは関心のある分子と結合している。

【0080】

用語「トリアゾール」とは、全ての位置異性体を含む。全ての他のヘテロサイクル及びヘテロアリールは一つ以上の環のヘテロ原子を含む、異性体を存在し、かかる異性体は前記ヘテロサイクル及びヘテロアリールの定義に含まれる。

【0081】

用語「スルホ」とは、スルホ基を意味し、 $-\text{SO}_3\text{H}$ またはその塩を含む。

【0082】

用語「スルホアルキル」とは、スルホネート基は結合したアルキル基をいい、前記アルキルは関心のある分子と結合している。

【0083】

用語「アリールアルキル」とは、ベンジルのようなアリール-置換アルキル基をいう。用語「アルキルアリールアルキル」とは、一つ以上のアルキル基でアリール基を置換させたアリールアルキル基をいう。

【0084】

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、一つ以上のヘテロサイクルで置換させたアルキル基をいう。好ましいヘテロシクリルアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上のヘテロサイクルを有する「低級ヘテロシクリルアルキル」基である。

【0085】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、一つ以上のヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。好ましいヘテロアリールアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上のヘテロアリール基を有する「低級ヘテロアリールアルキル」基である。

【0086】

用語「四級ヘテロシクリルアルキル」は、一つ以上の四級ヘテロシクリル基で

置換したアルキル基をいう。好ましい四級ヘテロサイクリルアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上の四級ヘテロサイクル基を有する「低級四級ヘテロサイクリルアルキル」基である。

【0087】

用語「四級ヘテロアリールアルキル」とは、一つ以上の四級ヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。好ましい四級ヘテロアリール基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上の四級ヘテロアリール基を有する「低級四級ヘテロアリールアルキル」基をいう。

【0088】

用語「アルキルヘテロアリールアルキル」とは、一つ以上のアルキル基で置換されたヘテロアリールアルキル基をいう。好ましいアルキルヘテロアリールアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル部分のある「低級アルキルヘテロアリールアルキル」基である。

【0089】

用語「アルコキシ」はメトキシ基のように、酸素により分子の残余に付いたアルキル基をいう。好ましいアルコキシ基は、1から6の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。かかる基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、ブトキシ及びt-ブトキシがある。

【0090】

用語「カルボキシ」とは、カルボキシ基、 $\text{-CO}_2\text{H}$ 、またはそれらの塩をいう。

【0091】

用語「カルボキシアルキル」とは、一つ以上のカルボキシ基で置換されたアルキル基をいう。好ましいカルボキシアルキル基は、1から6の炭素原子を有するある切る基に付いた一つ以上のカルボキシアルキル基を有する「低級カルボキシアルキル」基である。

【0092】

用語「カルボキシヘテロサイクリル」とは、一つ以上のカルボキシ基で置換されたヘテロサイクリル基をいう。

【0093】

用語「カルボキシヘテロアリアル」とは、一つ以上のカルボキシ基で置換されたヘテロアリアル基をいう。

【0094】

用語「カルボアルコキシアルキル」とは、一つ以上のアルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基をいう。好ましいカルボアルコキシアルキル基は、1から6の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上のアルコキシカルボニル基を有する「低級カルボアルコキシアルキル」基である。

【0095】

用語「カルボキシアルキルアミノ」とは、カルボキシアルキルでモノまたはジ置換されたアミノ基である。好ましくは、カルボキシアルキル置換基は「低級カルボキシアルキル」基であり、カルボニル基は1から6の炭素原子を有するアルキル基に付いたカルボキシ基である。

【0096】

用語「活性化合物」とは、胆汁酸の運搬阻害をする、本発明の化合物を意味する。

【0097】

組合せて利用する際に、例えば、「アルキルアリアル」又は「アリアルアルキル」とは、上記に掲載した個々の用語はそれぞれ指摘した意味を有する。

【0098】

用語「胆汁酸運搬阻害剤」とは、ヒトのような哺乳類の腸管から循環系への胆汁酸の吸収を阻害することができる化合物をいう。これには、胆汁酸の糞排泄物の増加、並びにコレステロール及びコレステロールエステルの血液プラズマまたは血清濃度の低下を含み、具体的には、LDL及びVLDLコレステロールを低下させる。胆汁酸運搬阻害による予防または治療からの便益がある状態又は治療は、例えば、アテローム硬化のような高脂血症状態を含む。

【0099】

化合物

本発明の化合物は少なくとも二つの不斉炭素原子を有し、ジアステレオマー及

びエナンチオマーのようなラセミ体及び立体異性体を、純粋及び混合の形で含む。かかる立体異性体は、エナンチオマー出発物質を反応させて、又は本発明の化合物の異性体を分離させ、常法を利用して合成することができる。

【0100】

異性体は幾何異性体を含む、例えば、二重結合を介してシス体又はトランス体を含む。かかる全ての異性体は本発明の化合物として考慮される。

【0101】

本発明の化合物には、互変異性体をも含む。

【0102】

以下に開示する本発明の化合物には、それらの塩、溶媒和物及びプロドラッグを含む。

【0103】

化合物の合成

本発明の化合物の合成に利用される出発物質は公知である、または当業者には公知であり、本技術分野での類似の方法で、常法により合成される。

【0104】

一般には、本発明の化合物は、以下に記載の方法により合成され得る。

【0105】

例えば、スキーム I に示すように、アルデヒド I I とホルムアルデヒド及び水酸化ナトリウムとの反応により、ヒドロキシアルデヒド I I I が生成し、そのアルデヒド I I I は塩化メタンスルホニルとトリエチルアミンにより、Chem. Ber. 98, 728-734 (1965) に記載されたのと類似の方法により、メシレート I V に変換される。トリエチルアミン存在下にて、メシレート I V と、WO 第 93/16055 号に記載された方法で合成されたチオフェノール V との反応により、ケト-アルデヒド V I が生成し、エチレングリコールジメチルエーテル (DME) 中で還流させて亜鉛及び三塩化チタンから合成した試薬により環化させて、2,3-ジヒドロキシベンゾチエピン V I I とベンゾチエピン-(5H)-4-オン V I I I の二つのラセミ立体異性体の混合物が生成する。このとき、R¹ 及び R² は非等価である。3 当量の m-クロロ過安息香酸 (MCPBA) により V I I の

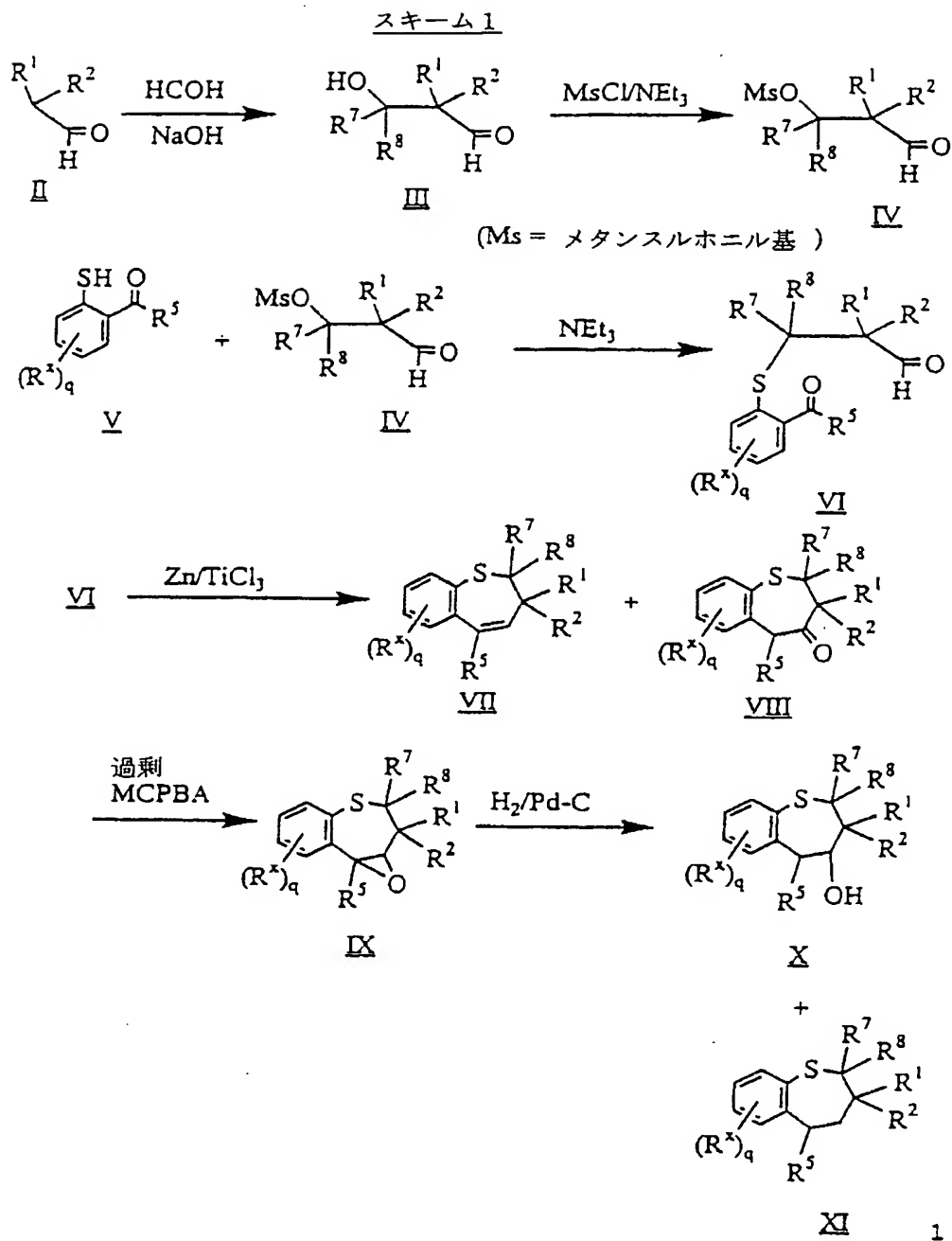
酸化によりスルホン - エポキシド I X の異性体が生じ、炭素でのパラジウム触媒により水素化され、4 - ヒドロキシ - 2、3、4、5 - テトラヒドロキシベンゾチエピン - 1、1 - ジオキシドの4つのラセミ異性体と、2、3、4、5 - テトラヒドロ - ベンゾチエピン - 1、1 - ジオキササイド X I が生じる。このとき、 R^1 及び R^2 は非等価である。

【0106】

本発明の光学的に活性な化合物は、光学活性な出発物質 I I I を利用する、又は、J. Org. Chem., 39, 3904 (1974), 同42, 2781 (1977), 同44, 4891 (1979) に記載されている、本技術分野では周知な光学分割剤により、化合物 X の光学分割により合成され得る。

【0107】

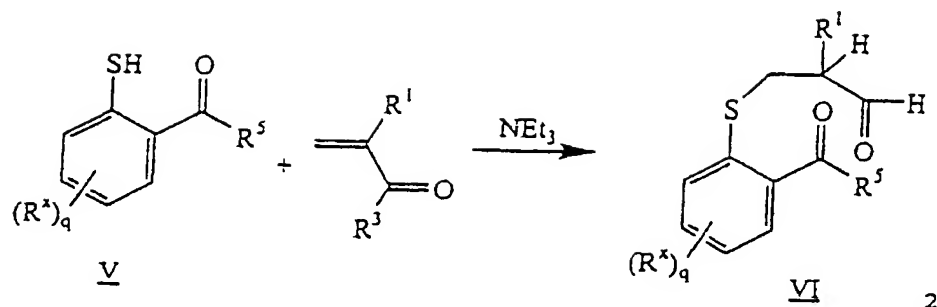
【表1】



あるいは、 R^2 はHであるケト - アルデヒドV Iは、チオフェノールVと2 - 置換アクロレインとの反応により合成され得る。

【0108】

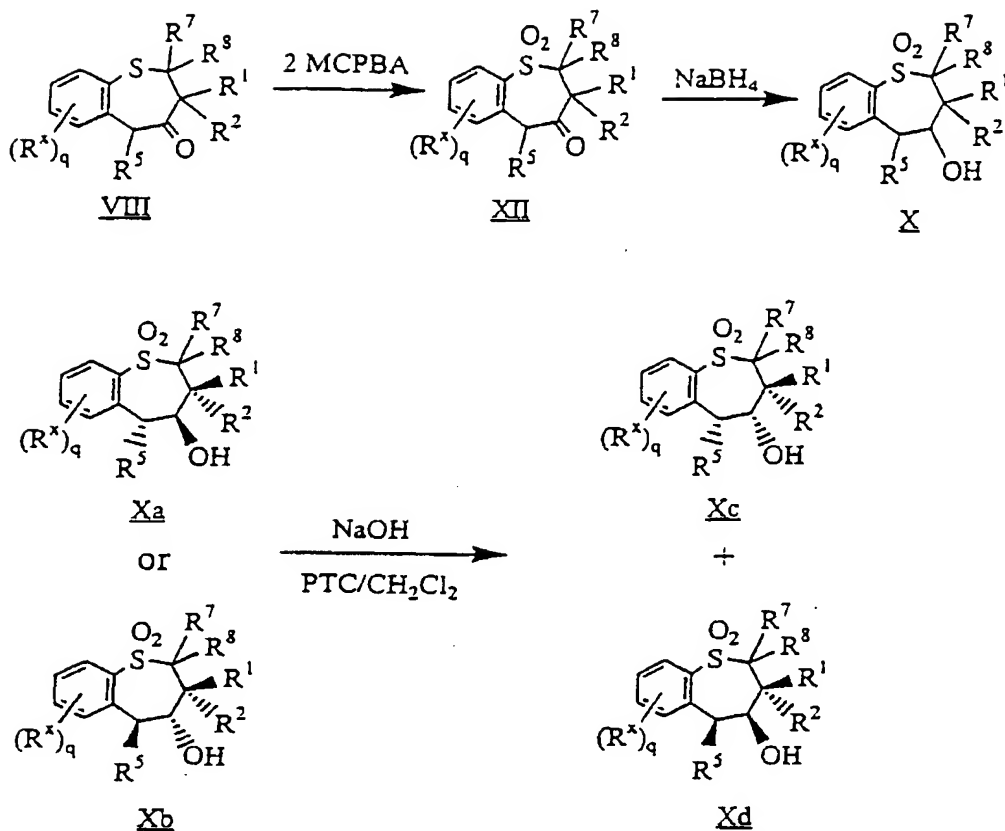
【表2】



ベンゾチエピン - (5H) - 4 - オンVIIIは、MCPBAにより酸化されてベンゾチエピン - (5H) - 4 - オン - 1、1-ジオキサイドX I Iが生じ、水素化ナトリウムにより還元されてXの4つのラセミ異性体が生成する。OH基及びベンゾチエピン環の反対側にR⁵を有するX、X a及びX bの二つの立体異性体は、相間移動触媒 (P T C) 存在下、塩化メチレン中の40ないし50%の水酸化ナトリウムで反応させて、ベンゾチエピン間の同じ側のR⁵とOH基を有するX、X c及びX dの他の二つの立体異性体へ変換された。その変換はTHF中のカリウムt-ブトキシドにより実行される。

【0109】

【表3】



MCPBA = m-クロロ過安息香酸

PTC = 相関移動触媒

R^1 =ブチル、 R^2 =エチル、 R^5 =フェニル、 $\text{X}=\text{H}$ 、 $q=4$ のとき

6a = Xa

6b = Xb

6c = Xc

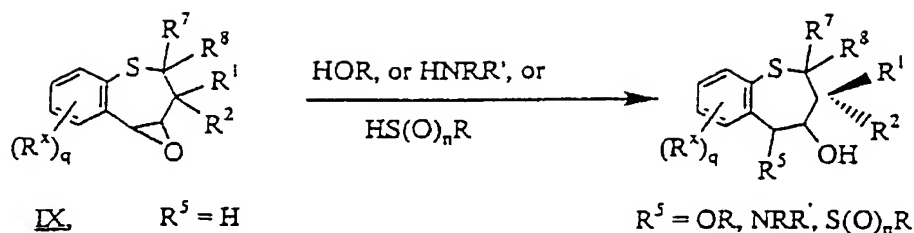
6d = Xd

3

R^5 が OR、 NRR' で、S (O) n R 及び R^4 はヒドロキシである、本発明の化合物は、 R^5 がチオール、アルコールの H であり、エポキシドの塩基存在下での反応により合成される。

【0110】

【表4】



本発明のX c 及びX d への別のルートをスキーム 2 に示す。2 当量のm-クロロ過安息香酸により、化合物V I は化合物X I I I へ酸化される。炭素のパラジウム触媒による化合物X I I I の水素化により化合物X I V が生成し、相間移動条件下で、カリウム t-ブトキシドまたは水酸化ナトリウムの何れかにより環化され、X c 及びx D の混合物が生成する。X c 及びX d の分離はh p l c または分割結晶化の何れかにより行われる。

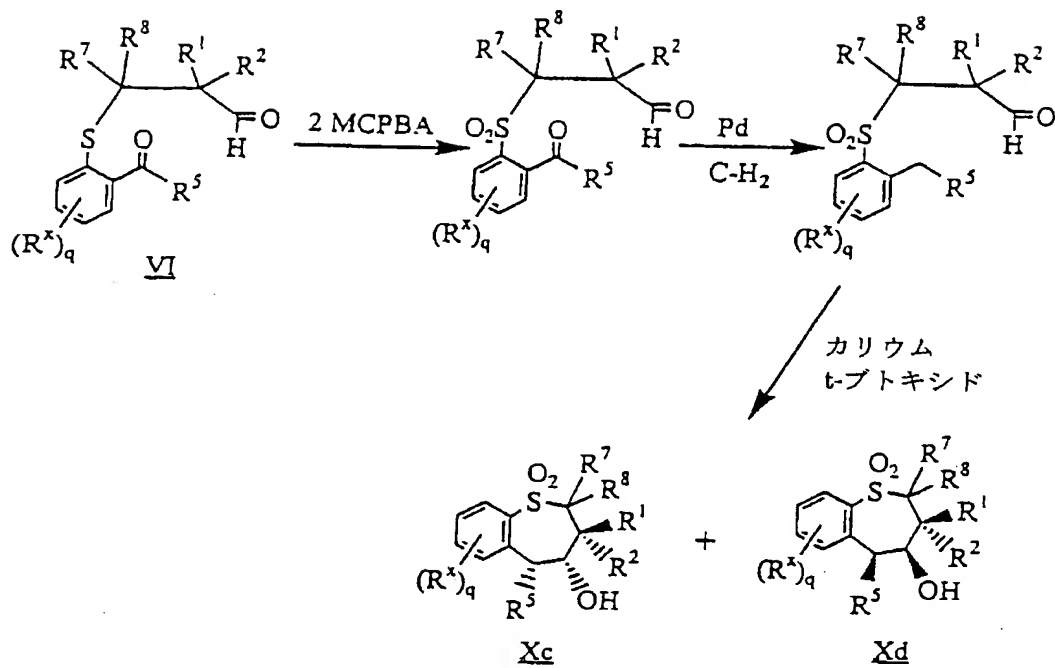
【0111】

本発明で利用するチオフェノールXV I I I 及びV は、スキーム 3 に従い合成可能でもある。J. Chem. Soc. 2431-2432 (1958) の方法による非極性溶媒中の塩化アリールメチルによるフェノールX V のアルキル化により、オルソ置換フェノールX V I が生じる。フェノールX V I は、J. Org. Chem., 31, 3980 (1966) に記載された方法によりチオカルバメートX V I I により、チオフェノールX V I I I へ変換される。フェノールX V I は、まず第一にジメチルチオカルバモイルクロリド及びトリエチルアミンと反応させて、チオカルバメートX V I I が生じ、200 ないし300℃で熱的に転位し、転位生成物は水酸化ナトリウムにより加水分解され、チオフェノールX V I I I が生じる。同様に、チオフェノールV も中間体チオカルバメートX X により2-アセチルフェノールX I X から合成可能である。

【0112】

【表 5】

スキーム 2



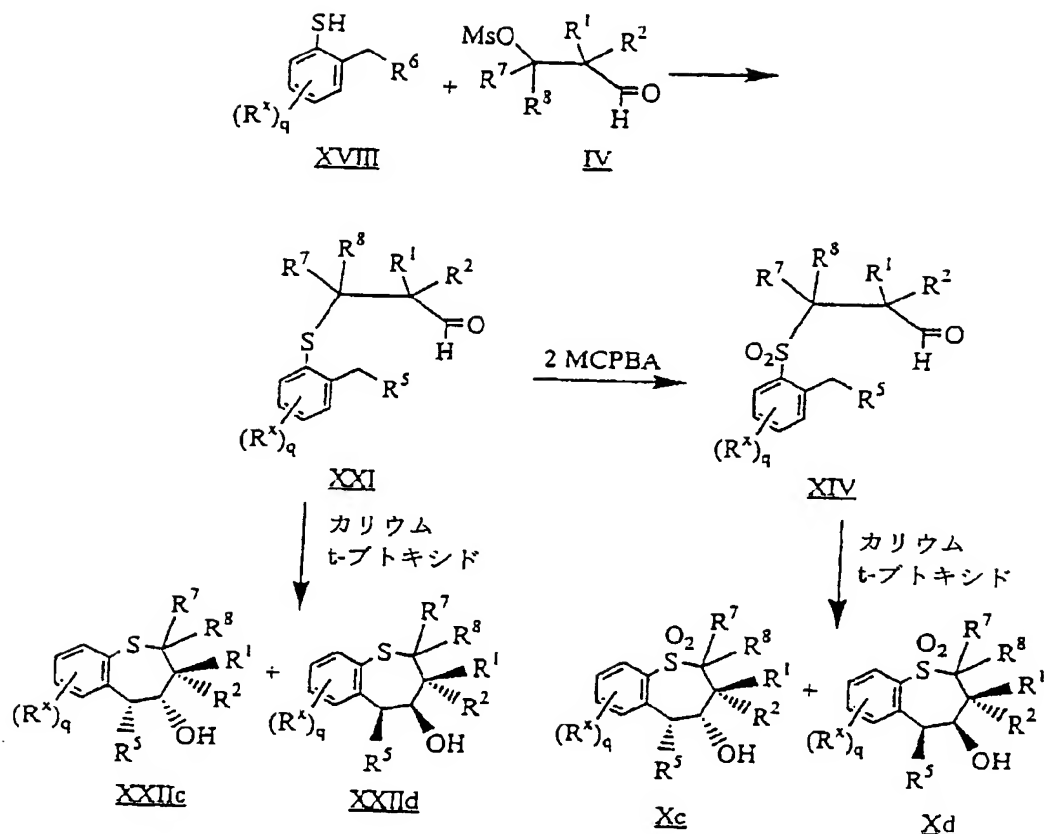
4

スキーム 4は、チオフェノールXVIIIIから出発するベンゾチエピン-1、1-ジオキサイドXc及びXdへの別の経路を示す。化合物XVIIIIはメシレートIVと反応させて、スルフィド-アルデヒドXXIが生成する。2当量のMCPBAによるXXIの酸化によりスルホン-アルデヒドXIVが生じ、カリウムt-ブトキシドにより環化され、Xc及びXdの混合物が生じる。カリウムt-ブトキシドによるスルフィド-アルデヒドの環化により、ベンゾチエピンXXIIの混合物が生成する。

【0113】

【表6】

スキーム 4



5

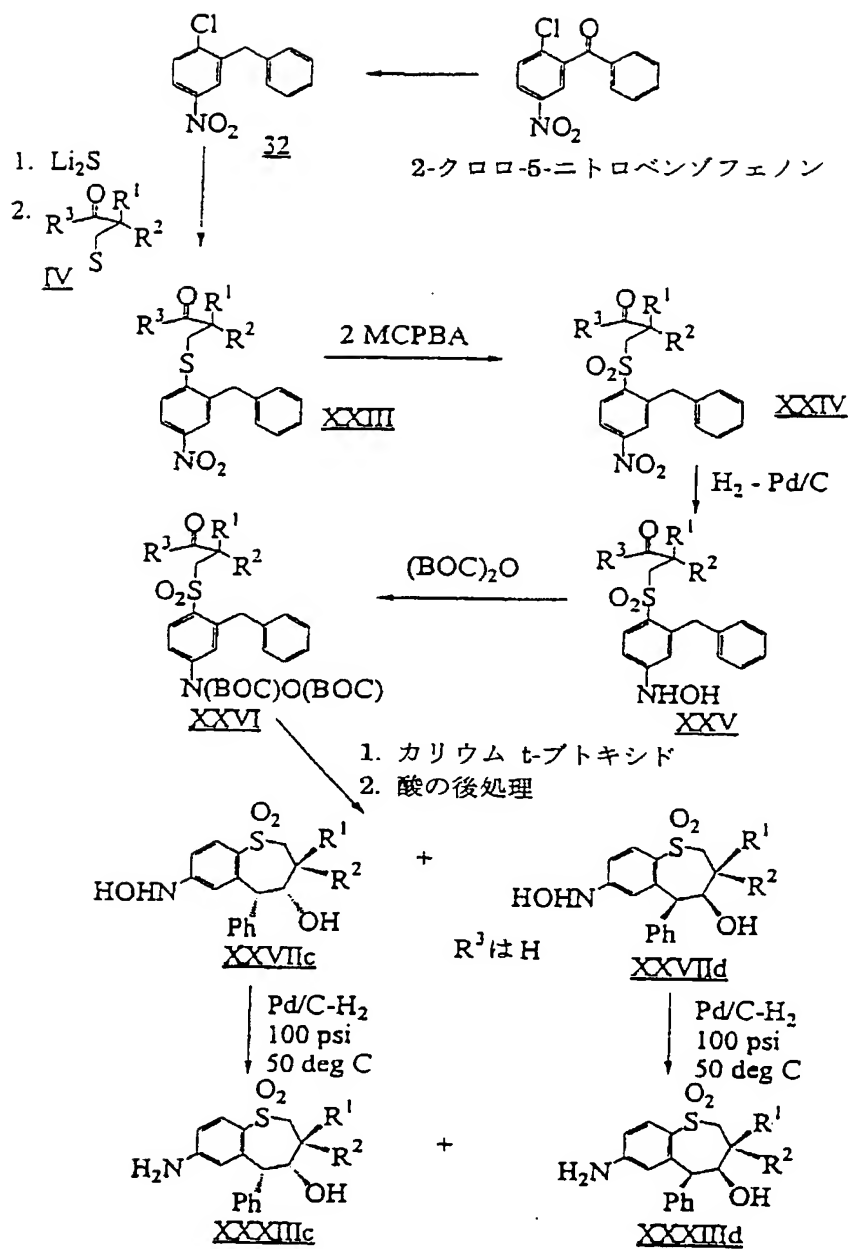
本発明のアミン - 及びヒドロキシアミン含有化合物の実施例は、スキーム 5 及びスキーム 6 に示すように合成される。2-クロロ-4-ニトロベンゾフェノンがトリエチルシラン及びトリフルオロメタンスルホン酸により還元され、2-クロロ-4-ニトロジフェニルメタン 32 が生成する。リチウムスルフィドによる 32 の反応と、メシレートによるそれに続く生成したスルフィドの反応により、スルフィド-アルデヒド XXIII が生じる。2 当量の MCPBA による XXI の酸化により、スルホン-アルデヒドが生成し、水素化によりヒドロキシアミン XXV へ還元される。ジ-*t*-ブチルジカーボネートによりヒドロキシルアミン XXV を保護すると、N、O-ジ-（*t*-ブトキシカルボニル）ヒドロキシ

ルアミン誘導体XXVIが生成する。XXVIのカリウムt-ブトキシドによる環化及びt-ブトキシドカルボニル保護基の脱保護により、ヒドロキシルアミン誘導体XXVIIc及びXXVII dの混合物が生じる。一級アミンXXXIIIc及びXXXIII d誘導体は、XXIV又はXXVIIc及びXXVII dのさらなる水素化により合成可能である。

【0114】

【表7】

スキーム 5



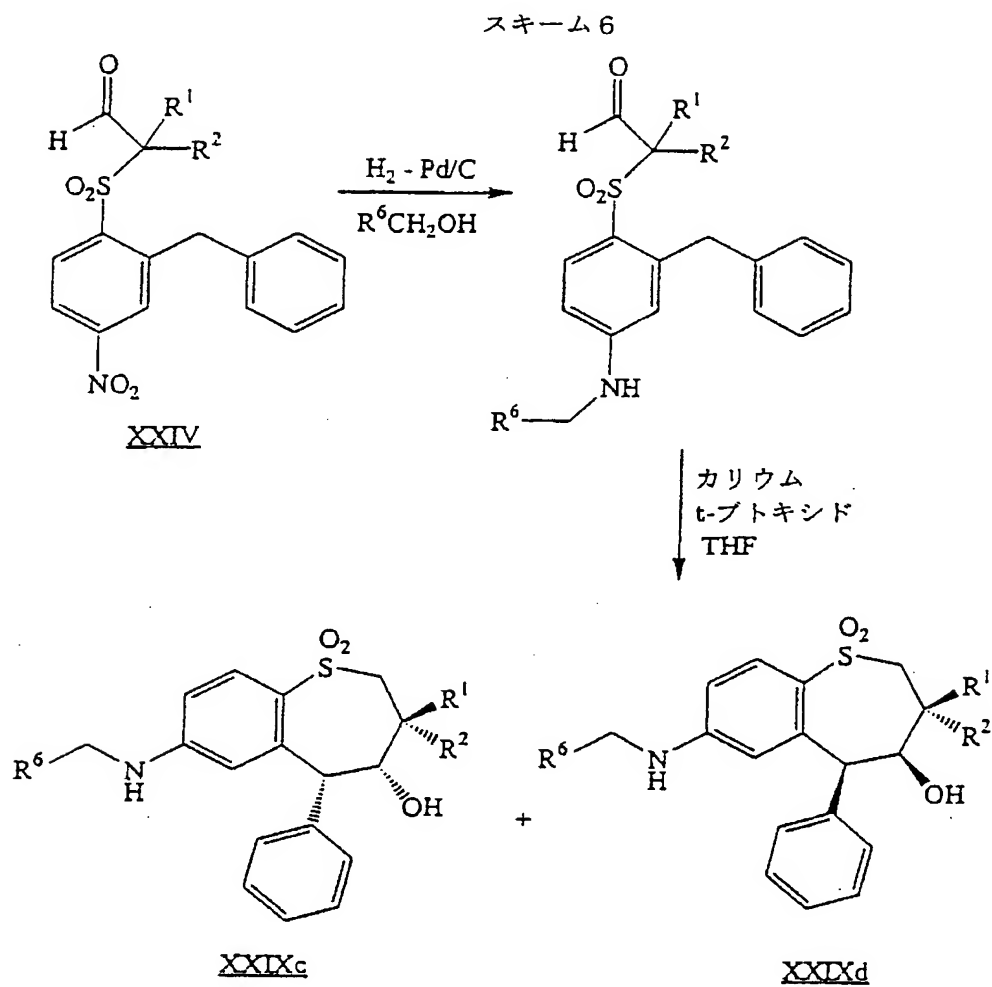
6

スキーム 6 では、水素によるスルホン - アルデヒド XXV の還元と、それに続く水素及び炭素のパラジウム触媒されたアルデヒドによる生成したアミノ誘導体

の還元的アルキル化は、同じ容器内で実行され、置換アミン誘導体XXVIIIが生成する。カリウム *t*-ブトキシドによるXXVIIIの環化により、本発明のXXIXc及びXXIXdの置換アミノ誘導体が生成する。

【0115】

【表8】



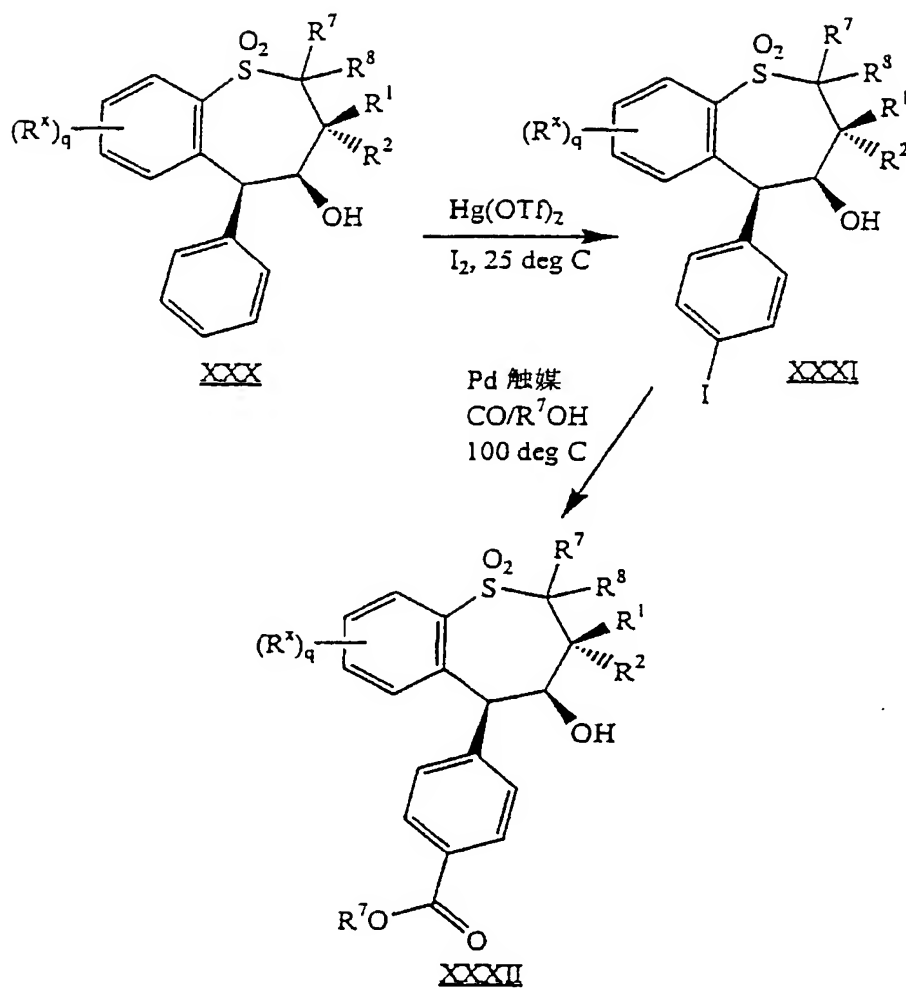
スキーム7は、ベンゾチエピンの5の位置のアリール環へ置換基を導入する方法の一つを説明する。水銀トリフレートにより触媒化されるヨウ素による5-フェニル誘導体のヨード化により、ヨード誘導体が生成し、アルコール中でのパラジウム触媒のカルボニル化により、カルボキシレートXXXIIが生成する。生

成した酸のカルボキシレート及び誘導体の酸誘導体への加水分解は、本技術分野では周知である。

【0116】

【表9】

スキーム7



前記の説明に利用した省略は、以下の意味を有する：

THF — テトラヒドロフラン

PTC — 相間移動触媒

アリコート (aliquart) 336 — 塩化メチルトリカプリリルアンモニウム

MCPBA	—	m-クロロ過安息香酸
セライト	—	ろ過助剤の珪藻土
DMF	—	ジメチルホルムアミド
DME	—	エチレングリコールジメチルエーテル
BOC	—	t-ブトキシカルボニル基
Me	—	メチル
Et	—	エチル
Bu	—	ブチル
EtOAc	—	酢酸エチル
Et ₂ O	—	ジエチルエーテル
CH ₂ Cl ₂	—	塩化メチレン
MgSO ₄	—	硫酸マグネシウム
NaOH	—	水酸化ナトリウム
CH ₃ OH	—	メタノール
HCl	—	塩酸
NaCl	—	塩化ナトリウム
NaH	—	水素化ナトリウム
LAH	—	水素化リチウムアルミニウム
LiOH	—	水酸化リチウム
Na ₂ SO ₃	—	硫酸ナトリウム
NaHCO ₃	—	重炭酸ナトリウム
DMSO	—	ジメチルスルホキシド
KOSiMe	—	カリウムトリメチルシラノレート
PEG	—	ポリエチレングリコール
MS	—	質量分析
HRMS	—	光分解能質量分析
ES	—	電子スプレー
NMR	—	核磁気共鳴分光学
GC	—	ガスクロマトグラフィー

M P L C — 中圧液体クロマトグラフィー

H P L C — 高圧液体クロマトグラフィー

R P H P L C — 逆相高圧液体クロマトグラフィー

R T — 室温

h または h r — 時間

m i n — 分

「エナンチオマーリッチ」(e、e)とは、相補的エナンチオマー又は一組のジアステレオマーに対して、一つのエナンチオマー又はジアステレオマーが支配的であることを意味する。エナンチオマーの混合物のエナンチオマーリッチは、他のエナンチオマーの濃度により支配的エナンチオマーの濃度を割り、100を掛けることにより計算され、結果を百分率で表わす。エナンチオマーリッチは、約1%から約100%、好ましくは約10%から約100%、より好ましくは約20%から約100%である。

【0117】

R¹ 及び R² は、C₁ から C₁₀ の置換及び未置換のアルキルから選択され、置換基は、アルキルカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシ及びエーテル結合を介した C₁ から C₁₀ アルキル窒素含有ヘテロサイクリルから選択される。3の炭素での置換基には、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル、-CH₂C(=O)C₂H₅、-CH₂OC₂H₅ 及び -CH₂-(4-ピコリン)がある。エチル、n-プロピル、n-ブチル及びイソブチルが好ましい。本発明の特に好ましい化合物では、置換基 R¹ および R² は同一であり、例えば、n-ブチル/n-ブチルであり、化合物は3の炭素で不斉である。3の炭素での光学異性化を排除すると、回腸胆汁酸運搬阻害剤として利用される化合物の選択、合成、分離及び質の制御を単純化できる。

【0118】

キラルな3の炭素有し、キラルでない3の炭素有する双方の化合物では、ベンゾー環での置換基(R^x)には、水素、アリール、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、(N)-ヒドロキシーカルボニルアルキルア

ミン、ハロアルキルチオ、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル、アミノ、N-アルキルアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、(N)-アルコキシカルバモイル、(N)-アリーールカルバモイル、(N)-アラルキロキシカルバモイル、トリアルキルアンモニウム（具体的には、ハライドとともに）、(N)-アミノ、(N)-アルキルアミド、-N-アルキルアミド、-N、N-ジアルキルアミド、(N)-ハロアルキルアミド、(N)-スルホアミド、(N)-アルキルスルホンアミド、(N)-ハロアルキルスルホンアミド、カルボキシアルキル-アミノ、トリアルキルアンモニウム塩、(N)-カルバミン酸、アルキル又はベンジルエステル、N-アシルアミン、ヒドロキシルアミン、ハロアシルアミン、炭水化物、チオフェン、アルキル置換基の一つ以上にカルボン酸又はヒドロキシ置換基を有するトリアルキルアンモニウム塩、置換基にヨンキウアンモニウム塩を有するアルキレンブリッジ、 $-[O(CH_2)_w]_x-X$ 、ここで、 x は2から12であり、 w は2又は3でありでありXはハロ又は四級アンモニウム塩、及び(N)-窒素含有ヘテロ環で、前記ヘテロ環の窒素は任意に四級化されている。好適な種では、構成基 R^x がメチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルチオ、ヨード、ブromo、フルオロ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルチオ、アミノ、ヒドロキシアミン、N-メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、(N)-ベンジロキシカルバモイル、トリメチルアンモニウム、 A^- 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)C_5H_{11}$ 、 $-NHC(=O)C_6H_{13}$ 、カルボキシエチルアミノ、(N)-モルホリニル、(N)-アゼチジニル、(N)-N-メチルアゼチジニウム A^- 、(N)-ピロリジニル、ピローリル、(N)-N-メチルピリジニウム A^- 、(N)-N-メチルモルホリニウム A^- 及びN、N'-メチルピペラジニル、(N)-ブromoメチルアミド、(N)-N-ヘキシルアミノ、チオフェン、 $-N^+(CH_3)_2CO_2HI^-$ 、 $-NCH_3CH_2CO_2H$ 、 $-(N)-N'$ -ジメチルピペラジニウム I^- 、(N)-*t*-ブトキシカルバモイル、(N)-メチルスルホンアミド、(N)-N'-メチルピロリジニウム、及び $-(OCH_2CH_2)_3I^-$ であり、ここで A^- は薬学的に許容な塩である。ベンゾ環は6、7又は8の位置でモノ置換され

、7及び8の位置で二置換される。また、6、7、8-トリアルコキシ化合物、例えば6、7、8-メトキシ化合物を含む。種々の置換基も、ベンゾ環の6、7、8及び/または9の位置に存在することが好ましく、例えば、グアニジニル、シクロアルキル、炭水化物（例えば、5又は6炭素のモノサッカライド）、ペプチド、及びポリ（オキシアルキレン）結合を介して環と結合した四級アンモニウム塩、例えば、 $-(OCH_2CH_2)_x-N-R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ で、 x が2から10である、がある。

【0119】

本発明のさらなる化合物では、 R^5 及び R^6 は、水素、及び置換又は未置換のアリールの炭素のある環、チオフェン、ピリジン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリミジン、モルホリン、 N -アルキルピリジニウム、 N -アルキルピペラジニウム、 N -アルキルモルホリニウム、または置換基がハロ、ヒドロキシ、トリハロアルキル、アルコキシ、アミノ、 N -アルキルアミノ、 N 、 N -ジアルキルアミノ、四級アンモニウム塩、置換された四級アンモニウム塩を有する C_1 から C_4 アルキレン結合、アルコキシアルキルボニル、アリーロキシカルボニル、アルキルカルボニロキシ及びアリールカルボニロキシ、 (O, O) -ジオキシアルキレン、 $-[O(CH_2)_w]_xX$ で、 x は2から12であり、 w は2又は3であり、 X はハロ、四級アンモニウム塩、チオフェン、ピリジン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール又はフランを有する、ものから選択されたフラン、から独立に選択される。 R^5 又は R^6 のアリール基は、フェニル、フェニレン又はベンゼントリイル、つまり、未置換、モノ置換又はジ置換であるものが好ましい。 R^5 又は R^6 のアリール環の置換基を構成する種の中では、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリメチルアンモニウム（好ましくはヨウ素又は塩素のカウンターイオンとともに）、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、プロパノイル、 (N) -ヘキシルジメチルアンモニウム、トリ（オキシエチレン）ヨードおよびテトラ（オキシエチレン）トリメチルーアンモニウムヨードであり、それぞれパラ位、メタ位又はアリール環の双方で置換される。フェニレン、ベンゼントリイル又は他の芳香族環の存在する他の置換基には、3、4-ジオキシメチ

レン（5員環）及び3、4-ジオキシエチレン（6員環）がある。所望の回腸胆汁酸運搬阻害性質を有する、又は有することが証明された化合物では、R⁵又はR⁶がフェニル、p-フルオロフェニル、m-フルオロフェニル、p-ヒドロキシフェニル、m-ヒドロキシフェニル、p-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、p-N、N-ジメチルアミノフェニル、m-N、N-ジメチルアミノフェニル、I⁻p-(CH₃)₃-N⁺-フェニル、I⁻m-(CH₃)₃-N⁺-フェニル、I⁻m-(CH₃)₃-N⁺-CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)₂-O-フェニル、I⁻p-(CH₃)₃-N⁺-CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)₂-O-フェニル、I⁻m-(N、N-ジメチルピペラジニウム)-(N')-CH₂(OCH₂CH₂)₂-O-フェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル、チエニル-2-イル、5-クロロチエニル-2-イル、3、4-ジフルオロフェニル、I⁻p-(N、N-ジメチルピペラジニウム)-(N')-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-O-フェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、-4-ピリジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、N-メチル-4-ピリジニウム、I⁻N-メチル-3-ピリジニウム、3、4-ジオキシメチレンフェニル、3、4-ジオキシエチレンフェニル、及びp-メトキシカルボニルフェニルから選択された化合物である。好ましい化合物には、表1に掲載したR^{*}置換基と組合せた前記の好ましいR⁵置換基と3-エチル-3-ブチル及び3-ブチル-3-ブチル化合物がある。R⁵及びR⁶の双方ではないが一つは水素であることが特に好ましい。

【0120】

R⁴及びR⁶が水素であり、R³及びR⁵が水素ではなく、R³及びR⁵が分子の平面に対して同じ方向に配向している、つまり、α又はβ配置の双方であることが特に好ましい。R²がブチルであり、R¹がエチルであり、R¹はR³及びR⁵と同様に、分子の平面に対して同様な配向を有していることがさらに好ましい。

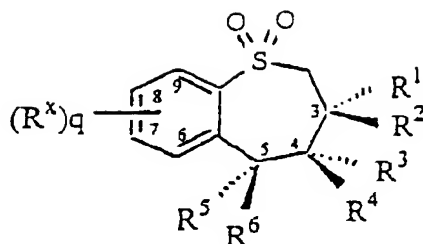
【0121】

表1Aに記載されているものは、R¹/R²、R⁵/R⁶及びR^{*}の例示種である。

【0122】

【表10】

表 1A: 別の R 基



R^1, R^2	R^3, R^4	R^5	$(R^x)_q$
エチル	HO-	Ph-	7-メチル
n-プロピル	H-	p-F-Ph-	7-エチル
n-ブチル		m-F-Ph-	7-イソ-プロピル
n-ペンチル		p-CH ₃ O-Ph-	7-t-ブチル
n-ヘキシル		p-CH ₃ O-Ph-	7-OH
イソ-プロピル		m-CH ₃ O-Ph-	7-OCH ₃
イソ-ブチル		p-(CH ₃) ₂ N-Ph-	7-O (イソ-プロピル)
イソ-ペンチル		m-(CH ₃) ₂ N-Ph-	7-SCH ₃
CH ₃ C(=O)C ₂ H ₅		I ⁻ , p-(CH ₃) ₃ -N ⁺ -Ph-	7-SOCH ₃
CH ₂ OC ₂ H ₅		I ⁻ , m-(CH ₃) ₃ -N ⁺ -Ph-	7-SO ₂ CH ₃
CH ₂ CH(OH)C ₂ H ₅		I ⁻ , p-(CH ₃) ₃ -N ⁺ -CH ₂ CH ₂ -	7-SCH ₂ CH ₃
CH ₂ O-(4-picoline)		(OCH ₂ CH ₂) ₂ -O-Ph-	7-NH ₂
		I ⁻ , m-(CH ₃) ₃ -N ⁺ -CH ₂ CH ₂ -	7-NHOH
		(OCH ₂ CH ₂) ₂ -O-Ph-	7-NHCH ₃
		I ⁻ , p-(N,N-ジメチルピペラジン)-	7-N(CH ₃) ₂
		(N')-CH ₂ -(OCH ₂ CH ₂) ₂ -O-	7-N ⁺ (CH ₃) ₃ , I ⁻
		Ph-	7-NHC(=O)CH ₃
		I ⁻ , m-(N,N-ジメチルピペラジン)-	7-N(CH ₂ CH ₃) ₂
		(N')-CH ₂ -(OCH ₂ CH ₂) ₂ -O-	7-NMeCH ₂ CO ₂ H
		Ph-	7-N ⁺ (Me) ₂ CH ₂ CO ₂ H, I ⁻
		m-F, p-CH ₃ O-Ph-	7-(N)-モルホリン
		3,4-ジオキシメチレン-Ph	7-(N)-アゼチジン
		m-CH ₃ O-, p-F-Ph-	7-(N)-N-メチルアゼチジン
		4-ピリジン	7-(N)-ピロリジン
		N-メチル-4-ピリジニウム, I ⁻	7-(N)-N-メチルピロリジン, I ⁻
		3-ピリジン	7-(N)-N-メチルモルホリン, I ⁻
		N-メチル-3-ピリジニウム, I ⁻	7-(N)-N'-メチルピペラジン
		2-ピリジン	7-(N)-N'-
		p-CH ₃ O ₂ C-Ph-	ジメチルピペラジニウム
		チエン-2-yl	I ⁻
		5-Cl-チエン-2-yl	7-NH-CBZ
			7-NHC(O)C ₆ H ₁₁
			7-NHC(O)CH ₂ Br
			7-NH-C(NH)NH ₂
			7-(2)-チオフェン

続表

【0123】

【表11】

続葉

【表 1 2】

9-メチル
 9-エチル
 9-イソ-プロピル
 9-t-ブチル
 9-OH
 9-OCH₃
 9-O (イソ-プロピル)
 9-SCH₃
 9-SOCH₃
 9-SO₂CH₃
 9-SCH₂CH₃
 9-NH₂
 9-NHOH
 9-NHCH₃
 9-N(CH₃)₁
 9-N⁺(CH₃)₃, I⁻
 9-NHC(=O)CH₃
 9-N(CH₂CH₃)₂
 9-NMeCH₂CO₂H
 9-N⁺(Me)₂CH₂CO₂H, I⁻
 9-(N)-モノレホリン
 9-(N)-アゼチジン
 9-(N)-N-メチルアゼチニウム
 9-(N)-ピロリジン
 9-(N)-N-メチルピロリジニウム, I⁻

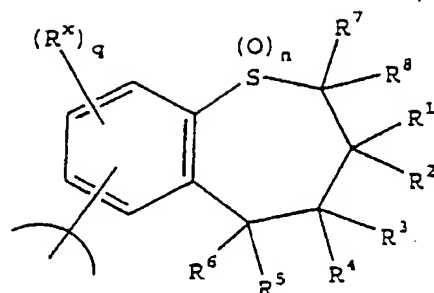
 9-(N)-N-メチルモノレホリニウム, I⁻
 9-(N)-N'-メチルピペラジニウム
 9-(N)-N'-シメチルピペラジニウム, I⁻
 9-NH-CBZ
 9-NHC(O)C₅H₁₁
 9-NHC(O)CH₂Br
 9-NH-C(NH)NH₂
 9-(2)-チオフェン

 7-OCH₃, 8-OCH₃
 7-SCH₃, 8-OCH₃
 7-SCH₃, 8-SCH₃
 6-OCH₃, 7-OCH₃, 8-OCH₃

本発明のさらに好ましい化合物は、機能結合を介してコア部分に共有結合した前記の二つ以上の薬学的に活性なベンゾチエピン構造を有するコア構造を有する。かかる活性ベンゾチエピン構造は、

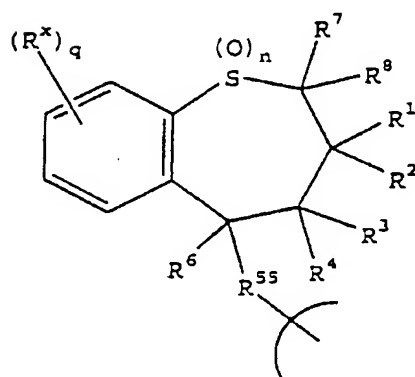
【0125】

【化61】



(式 DIV)

又は



(式 DIVA)

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X 、 q 及び n は前記に記載されており、 R^{55} は共有結合又はアリーレンである構造を含むことが好ましい。

【0126】

コア部分は、アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸及びペプチド、ポリペプチドを有し、アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルカンジイル、炭水化物、アミノ酸及びペプチド、ポリペプチドは、 O 、 NR^7 、 NR^7R^8 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7R^8$ 、 PR^7 、 $P^+R^7R^8$ 、フェニレン、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、又はアリールにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、ア

ルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸及びペプチド、ポリペプチドは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}A^-$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ からなる群から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

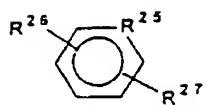
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有する。

【0127】

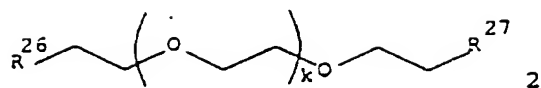
典型的なコア部分には、

【0128】

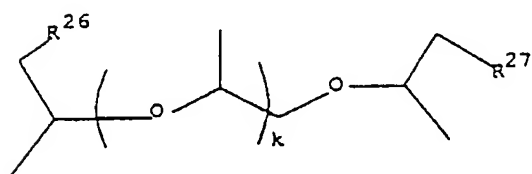
【化62】



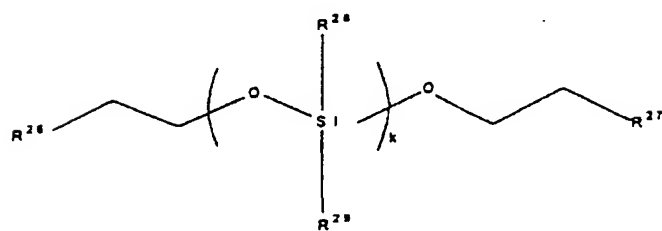
1



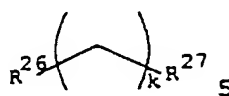
2



3



4



5

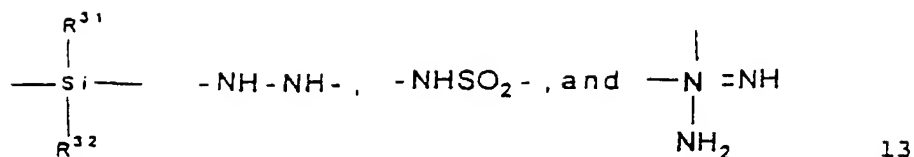
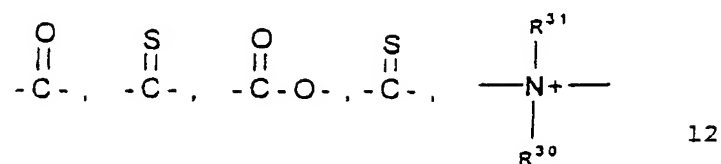
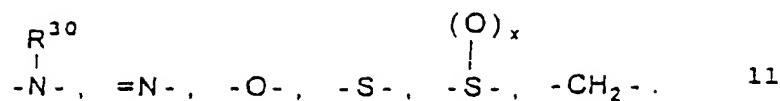
10

ここで、 R^{25} はC及びNからなる群から選択され、

R^{26} 及び R^{27} は、

【0129】

【化63】



からなる群から独立に選択され、

ここで、 R^{26} 、 R^{29} 、 R^{30} 及び R^{31} は、アルキル、アルケニル、アルキルアリール、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立に選択され、

A^- は薬学的に許容なアニオンであり、 k は1から10である。

【0130】

式D I Vの化合物では、式D I I及び式D I I Iの R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} と、式D I I Iの R^{23} は、6-、7-、8-又は9-の位置の何れかで R^{19} と結合している。式D I V Aの化合物では、 R^{25} はそのメタ位又はパラ位で R^{19} と結合したフェニレン部を有することが好ましい。

【0131】

別の実施態様では、式D I I及び式D I I Iにて、本願で開示するコア部骨格、 R^{19} は、4つ以上のペンダントな活性ベンゾチエピンユニット、つまり、コア部骨格内の多くの官能基を介して、前記した R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} で置換されている。コア部骨格ユニット、 R^{19} は、単一のコア部ユニット、その多量体、及び本願で開示するさまざまなコア部ユニットの多量体の混合物を、単独または組合せて有する。個々のコア部骨格ユニットの数は、約1から約100まで、好ましくは約1から約50まで、より好ましくは約1から約25まで

の範囲である。単一コア部骨格ユニット内の同様な、若しくはさまざまなペンダント活性ベンゾチエピンユニットと付く点の数は、約1から約100、好ましくは約1から約80、さらに好ましくは約1から約25の範囲である。付くかかる点には、C、S、O、N又はPへの結合があり、R¹⁹の定義により包含される何れかの基に含まれる。

【0132】

R²⁰、R²¹、R²²及び/又はR²³を有する、より好ましいベンゾチエピン部は、式Iで概観した好適な構造に従う。各ベンゾチエピン部の3の炭素はキラルではなく、置換基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR^{*}は、好適な基および前記した置換基の組合せから選択されうる。コア構造は、例えば、ポリ（オキシオキシアルキレン）又はオリゴ（オキシアルキレン）、特にポリーまたはオリゴ（オキシアルキレン）またはポリー又はオリゴ（オキシプロピレン）を有する。

【0133】

投薬、調合及び投与の経路

本発明の回腸胆汁酸運搬阻害剤である化合物は、何れかの方法、好ましくは経口投与により高脂血症及びその状態の予防又は治療のために投与され、上記化合物が、例えばヒトのような哺乳類の体である回腸の作用部位と接触する。

【0134】

前記した状態の予防若しくは治療には、本発明の化合物自体が利用され得る。

薬学的に許容な塩は、親化合物に対する水溶液への溶解性が大きいため、医学応用には特に適する。かかる塩は、薬学的に許容なアニオン又はカチオンを明白に有する。可能ならば、本発明の化合物の適切な薬学的に許容な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルフィン酸、硫酸のような無機酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコーリ酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトビオニック酸、マレイン酸、マリニン酸、メタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸及びトリフルオル酢酸のような有機酸から誘導されるものがある。クロリド塩は医療用には特に好ましい。好適な薬学的に許容な塩基の塩には、アンモニウ

ム塩、ナトリウム及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、マグネシウム及びカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩がある。

【0135】

本発明のA⁻で定義されるアニオンは、もちろん、薬学的に許容であり、また前記リストから選択される必要がある。

【0136】

本発明の化合物は、薬学組成物の形での許容なキャリアとともに提供される。もちろん、そのキャリアは組成物の他の成分と相溶性があるという意味で許容されなければならないし、レシピエントに対して有害であってはならない。キャリアは固体又は液体または素の双方であり、例えば、活性化合物を0.05重量%から95重量%含有する錠剤の単位投与組成物として配合されることが好ましい。本発明の他の化合物を含み、薬理学的に活性な物質をも存在させることができる。本発明の薬学組成物は、成分を混合させることから本質的になる薬学の周知な技術の何れかにより調製される。

【0137】

上記化合物は個人の治療用化合物として、または治療用化合物の組合せとして、薬剤とともに利用可能である従来の手段により投与され得る。

【0138】

所望の生物学的硬化を達成させるのに必要な化合物の量は、もちろん、選択した特定化合物、その使用目的、投与モード、レシピエントの臨床状態のような多くの要因に左右される。

【0139】

一般には、毎日の投与は薬0.3から約100mg/kg体重/日、好ましくは約1mgから約50mg/kg体重/日、より好ましくは約3から約10mg/kg体重/日の範囲である。全体の1日の投与は、一回投与で、比例按分した多数回のサブ投与(subdose)で、患者へ投与され得る。サブ投与は1日に2から6回で投与される。投与は有効から所望の結果が得るように、保持されたリリースにて行われる。

【0140】

錠剤またはカプセルのような経口投与可能な単位投与配合には、例えば、約0.1から約100mgのベンゾチエピン化合物を、好ましくは約10かた約50mgの化合物を含有する。薬学的に許容な塩の場合には、前記した体重は、塩から誘導されたベンゾチエピンイオンの重量をいう。

【0141】

本発明の回腸胆汁酸運搬阻害剤の経口デリバリーには、本技術分野で周知である配合を含み、薬の長期で維持されたデリバリーを、多くに作用機序により腸管へもたらす。上記には、以下に限定されないが、小さな腸でのpHの変化に応じて、投薬形態からのpH感度放出、配合の物理的性質に基づく胃での保持、腸環の粘膜への投薬形態のバイオ付着、または投薬形態からの活性着座胃の酵素放出を含む。目的の効果は、投薬形態の操作により、活性薬剤分子は作用部位（回腸）へ運搬される期間以上長くすることである。よって、胃腸に塗布した及び胃腸に塗布した放出制御配合は、本発明の範囲内である。適正な胃腸への塗布には、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルエステルのアニオン性ポリマーが利用される。

【0142】

静脈投与の際、例えば、投与量は約0.1、g/kg体重から約1.0mg/kg体重、好ましくは約0.25mg/kg体重から約0.75mg/kg体重、より好ましくは約0.4mg/kg体重から約0.6mg/kg体重の範囲である。この投与量は1分当たり約10ng/kg体重から約100ng/kg体重の注入として従来から投与される。本目的に適する注入液体は、例えば、1リットル当たり約0.1ngから約10mg、好ましくは約1ngから約10mgを含有する。単位投与には、例えば、本発明の化合物の約1mgから約10gの量を含有する。よって、注射用のアンプルには、例えば、約1mgから約100mgの量を含有する。

【0143】

本発明による薬学組成物には、経口、直腸、局所、頬（例えば、舌下）及び非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）投与に適する組成物である。も

つとも、一定の場合の最も適する投与ルートは、治療すべき状態の性質及び深刻度、被利用特定化合物の性質に左右される。多くの場合には、投与の好適な経路は経口である。

【0144】

経口投与に適する薬学組成物は、カプセル、カシェ、ロゼンジ又は錠剤のゆおな個々の単位で存在し、それぞれは本発明の少なくとも一つの化合物を、パウダーまたは粒子で、水溶性または非水溶性液体の溶液または懸濁液、又は水中油滴型エマルジョンまたは油中水滴型エマルジョンで、所定の量を含有する。示したように、かかる組成物は、活性化合物とキャリア（一つ以上の付属成分を構成する）とを混合させる工程を含む、薬学の適正な方法により調製される。一般には、組成物は、活性化合物と液体又は微細に分割させた固体キャリアとを一様で密接に混合させることにより調製され、必要ならば、生成物を形付ける。例えば、錠剤は、任意には一つ以上の副成分とともに、パウダー若しくは粒子の化合物を圧縮または成形させることにより調製される。圧縮された錠剤は適正な期間により圧縮され、その化合物は、任意にバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤及び/又は表面活性/分散剤と混合されるパウダーまたは粒子のような自由流体の形態である。成形錠剤は、適正な機械で、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物を成形することにより製造される。

【0145】

頬（舌下）投与に適する薬学組成物は、通常、スクロースである有利な基剤中での本発明の化合物と、アラビアゴム又はトラガカントとを含むロゼンジと、ゼラチンのような不活性な基剤中の化合物と、クリセリン又はスクロース及びアカシアゴムとを含む香錠とがある。

【0146】

非経口投与に適する薬学組成物には、従来から、本発明の化合物の無菌水溶性調製を含む。上記調製は、静脈から投与されることが好ましい。もつとも、投与は皮下、筋肉内または皮内注射にとっても実行される。かかる調製は、従来からの化合物と水を混合させ、生じた水溶液を無菌にし、血液と等張性にするにより調製される。本発明による注射可能な組成物は、本願で開示する化合物の0

． 1 から 5 重量/重量%を、通常含有する。

【0147】

直腸投与の呈する薬学組成物は、単位投与坐薬として提供されることが好ましい。本坐薬は、例えば、ココアバターのような一つ以上の従来の固体キャリアと、本発明の化合物を混合させ、生じた混合物を形付けることにより調製される。

【0148】

皮膚への局所適用に適する薬学組成物は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、アエロジル又はオイルの形態をとることが好ましい。利用可能であるキャリアには、バセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール類及び上記の二つ以上の組合せがある。活性化合物は、通常、組成物の 0.1 から 15 重量/重量%、例えば、0.5 から 2 %の濃度で存在する。

【0149】

トランスダーマル (transdermal) 投与も可能である。

【0150】

トランスダーマル投与に適する薬学組成物は、長期間レシipientの表皮と緊密に接触したままである個々のパッチとして存在し得る。かかるパッチは、任意に緩衝化、水溶液で、接着剤に溶解及び/または分散させた、又はポリマー中に分散させた、本発明の化合物を含有することが好ましい。活性化合物の適正な濃度は、約 1 %から 35 %、好ましくは約 3 %から 15 %である。一つの特定の可能性として、化合物は、例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に開示された、電子運搬又はイオン電気泳動により、パッチから運搬され得る。

【0151】

何れにしる、キャリア材料と組合せて、被投与単一の投薬形態を形成する活性成分の量は、治療すべき宿主及び投与の特定のモードに依存して変化する。

【0152】

前記したカプセル、錠剤、ピル、粉末及び粒子を含む経口投与の固体投薬形態は、スクロース、ラクトースまたはスターチのような不活性希釈剤と混合させた本発明の一つ以上の化合物を含む。また、かかる投薬形態は通常の使用では、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤

滑剤をも含む。カプセル、錠剤及びピルの場合では、さらに、投薬形態には緩衝剤も含む。錠剤及びピルはさらに腸溶性被膜で調製される。

【0153】

経口投与の液体投薬形態には、水のような本技術分野では通常の不活性希釈剤を含有する薬学的に許容なエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリクシルがある。また、かかる組成物は湿潤剤のようなアジュバント、乳化剤及び懸濁剤及び甘味料、着香剤及び香剤をも含む。

【0154】

例えば、無菌の注射可能な水溶液又は油性懸濁液の注射可能な配合では、適正な分散剤またはセッティング剤、及び懸濁剤を利用して公知の技術から調合される。無菌の注射可能な配合は、例えば、1、3-ブタンジオール中の溶液のように、非毒性非経口的に許容な希釈剤又は溶媒中での無菌の注射可能な溶液又は懸濁液である。利用される許容なビヒクル及び溶媒は、水、リンガー溶液及び等張性の塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の定形オイルは、溶媒又は懸濁媒体として、従来から利用されている。本目的のため、合成のモノ又はジグリセリドを含む、ブランドの定形オイルが利用される。加えて、オレイン酸のような脂肪酸は、注射可能な配合に利用できることが判明した。

【0155】

薬学的に許容なキャリアには前記全てのもの等が含まれる。

【0156】

治療養生法

例えば、アテローム効果のような病気の要素としての高脂血症を有する病気状態を予防し、その病気状態から救済し、又は改善させる投約養生法として、本発明の化合物及び/または組成物で、非常に高いコレステロール血漿または血液レベルを予防し又は治療することは、さまざま要因により選択される。上記要因の中には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事及び医療状態があり、病気の深刻度、投与経路、活性、効能のような薬理学的考慮、及び利用する特定の化合物の毒性プロファイルも含まれ、ドラッグデリバリーシステムを利用するか否か、化合物を薬の組合せの一部として投与するか否かをも含まれる。よって、実際に

利用される投薬養生法は、幅広く変化し、したがって、前記した好適な投薬養生法から逸脱するかもしれない。

【0157】

高脂血症を患っている患者の初期の治療は、前記した投薬で開始する。治療は、通常、高脂血症が制御され、排除されるまで、数週間から数ヶ月又は数年の期間、必要とされる間継続される。本願で開示した化合物または組成物で治療を受診中の患者は、例えば、本技術分野では周知な方法により、血清コレステロールレベルを測定して監視し、治療の有効性を求める。かかるデータの連続した解析により、治療期間中の治療養生法の変更が可能となり、本発明の化合物の最適な有効量が投与され、治療期間中も求めること可能となる。このようにして、治療養生法/投与スケジュールが、治療中に合理的に変更され、満足な効能を示す本発明の回腸胆汁酸運搬阻害剤の最低量が投与され、高脂血症状態をうまく治療するのに必要である限り、投与が継続される。

【0158】

以下の非制限例は、本発明のさまざまな態様を例示する働きがある。

【0159】

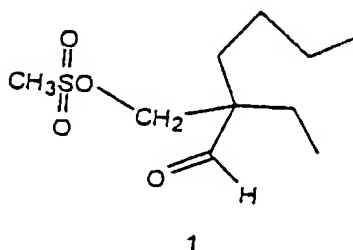
合成方法の実施例

合成 1

2-エチル-2-(メシロキシメチル)ヘキサナル (1)

【0160】

【化64】



12.6 g (0.11モル)の塩化メタンシルホニル及び10.3 g (0.1

3モル) のトリエチルアミンの冷却溶液 (10℃) に、15.8g の2-エチル-2-(ヒドロキシメチル)ヘキサナールを一滴ずつ加え、反応温度を30℃以下に維持しながら、Chem. Ber. 98、728~734頁 (1965年) に記載された方法に従って合成した。室温にて18時間、反応混合物を攪拌し、希塩酸で反応を止め、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン抽出物をMgSO₄上で乾燥し、減圧して濃縮し、24.4gの茶色のオイルを得た。

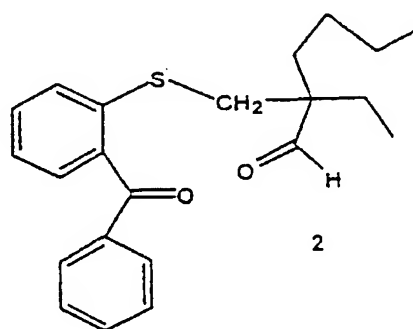
【0161】

合成 2

2-((2-ベンゾイルフェニルチオ)メチル)-2-エチルヘキサナル (2)

【0162】

【化65】

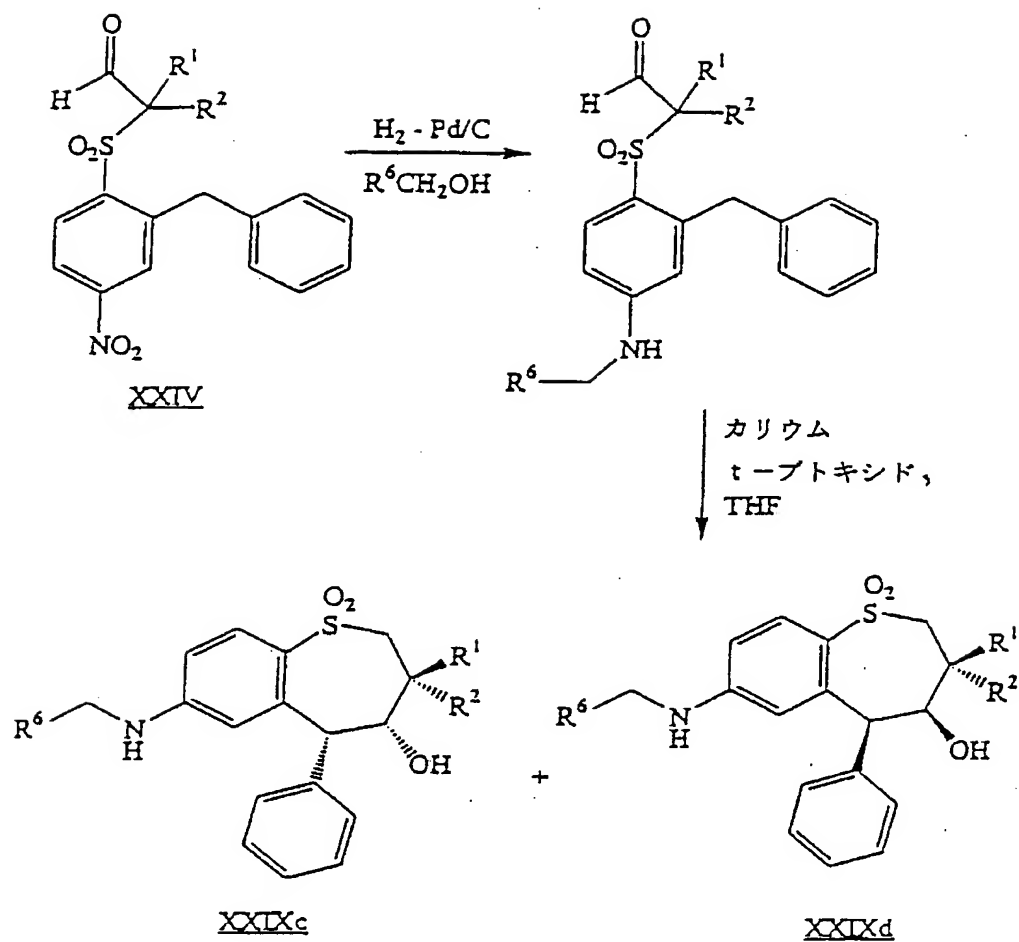


WO第93/16055号に記載された方法に従って調製した31g (0.144モル) の2-メルカプトベンゾフェノン、24.4g (0.1モル) の2-エチル-2-(メシロキシメチル)-ヘキサナル (1)、14.8g (0.146モル) のトリエチルアミン及び80mLの2-メトキシエチルエーテルの混合物を還流にて24時間維持した。反応混合物を3NのHCl中に注ぎ、300mLの塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を300mLの10%NaOHで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧して濃縮し、2-メトキシエチルエーテルを除いた。残留物をHPLC (10%EtOAc-ヘキサン) で精製し、オイルとしての20.5g (58%) の2を得た。

【0163】

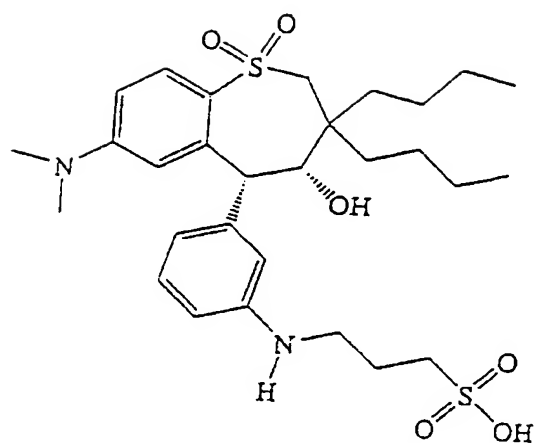
【表 13】

スキーム 6



【0164】

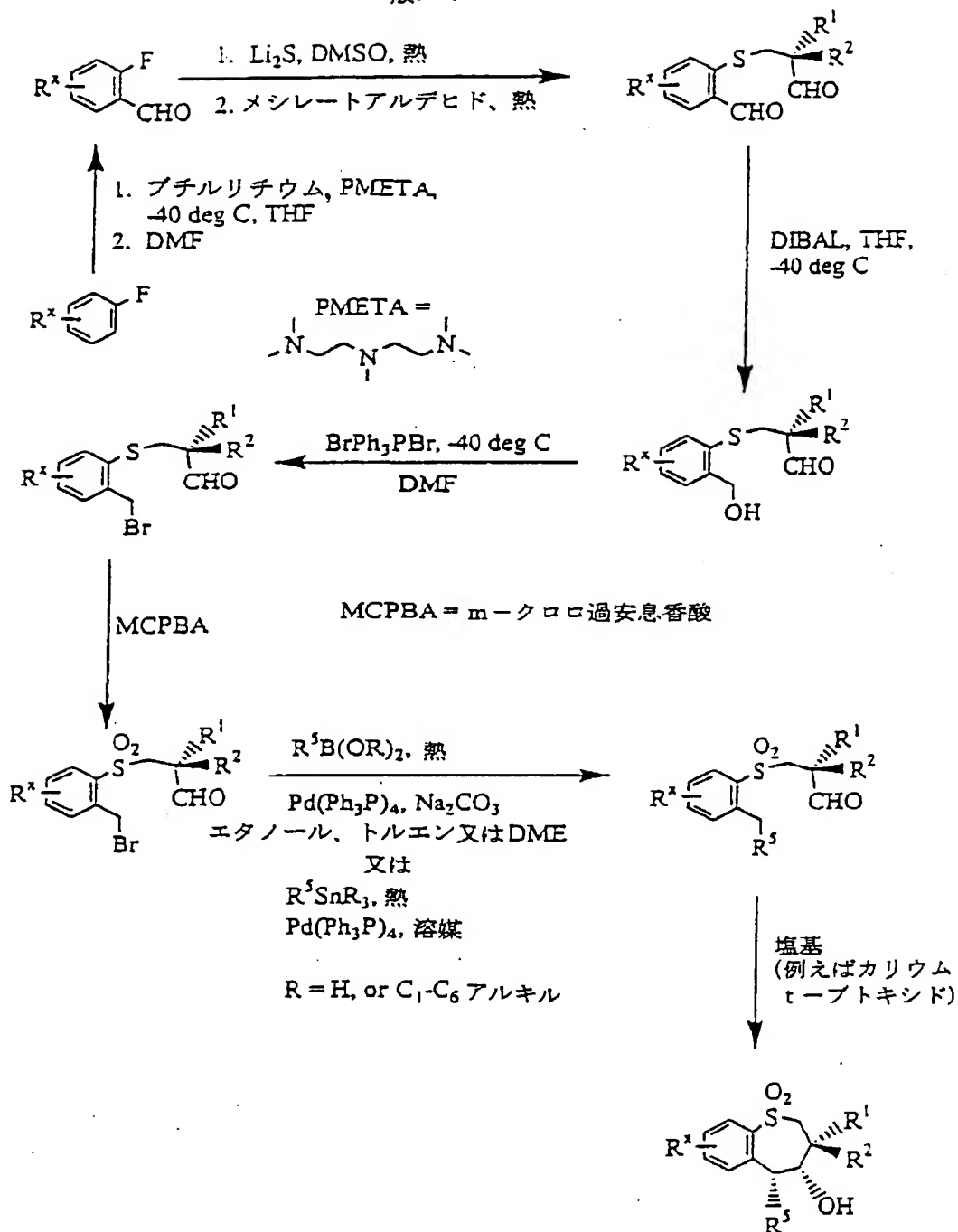
【化66】



【0165】

【表14】

一般スキーム X



一般スキーム X：硫化リチウム又は極性溶媒（例えば DMF、DMA、DMSO など）中のその他の求核スルフィドで適切に置換された 2-フルオロベンゾアルデヒド、その後のジアルキルメシレートアルデヒド (x) の添加によって、ジ

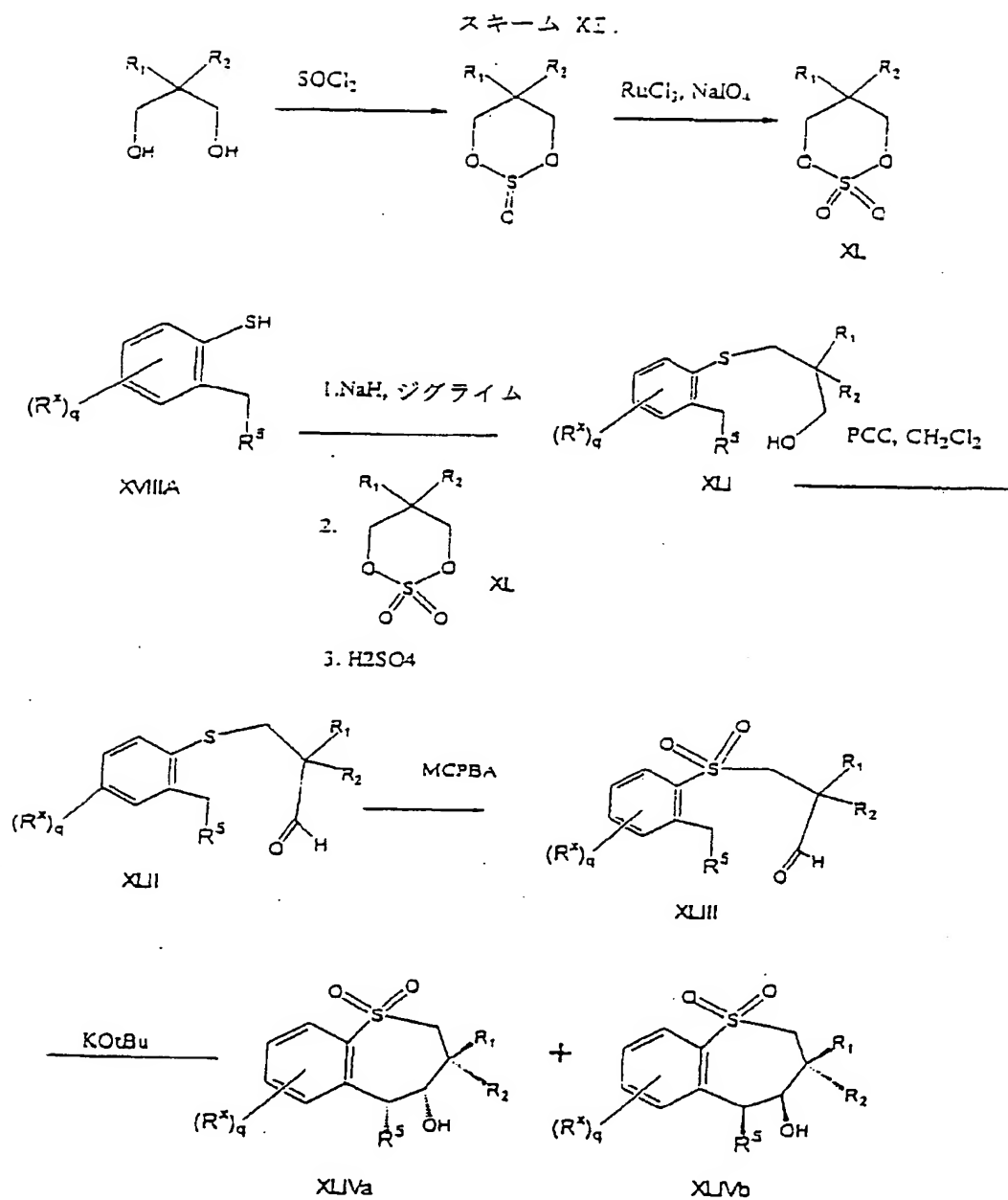
アルキルベンゼンジアルデヒドY、低温でのジアルデヒドのDIBAL還元で得られたベンジルアルコールモノアルデヒドZが提供された。ベンジルアルコールからベンジルブロミドへの変換、それに続く硫化物からスルホンへの酸化によって鍵となる中間生成物Wを生じた。

【0166】

本発明の化合物は、以下のスキームXI及びXIIで示すように、試薬として環状硫酸塩（XL、以下）を用いても合成することができる。以下の実施例では試薬として環状硫酸塩を用いた方法を記載する。

【0167】

【表15】



スキームXIはベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド、特に、チオフェノールXVIIIAから出発する3, 3-ジアルキル類似体への更にもう1つの経路を説明する。

【0168】

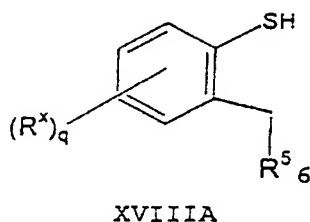
チオフェノールXV I I I Aは環状硫酸塩XLと反応することができ、アルコールXL Iを生じさせ、それは酸化されてアルデヒドXL I Iとなる。アルデヒドXL I I自体はさらに酸化されることが可能で、スルホンXL I I Iを生じ、それは環化されてベンゾチエピンXL I V aとXL I V bの立体異性体混合物を生じることができる。

【0169】

チオフェノールXV I I I Aは既に議論したスキーム3に従って合成することができ、以下の式を有する。

【0170】

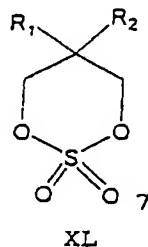
【化67】



式中 R^5 、 R^x 及び q は式Iの化合物について既に定義したとおりである。環状硫酸塩XLは当該技術で既知の合成方法に従って合成することができ、以下の式を有する。

【0171】

【化68】



式中 R^1 及び R^2 は式Iの化合物について定義したとおりである。好ましくは、

R¹ 及び R² はアルキル基であり、更に好ましくは、それらは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、セクブチル、t-ブチル及びペンチルから成る群から選択され、一層更に好ましくは、R¹ 及び R² は n-ブチル基である。

【0172】

スキーム X I の工程では、チオフェノール X V I I I A は最初に環状硫酸塩 X L と反応する。この反応は好ましくは、メトキシエチルエーテルのような非プロトン性溶媒中で行われる。温度や時間のような反応条件は狭義には重大なことではないが、反応は好ましくはおよそ室温にておよそ2時間で進行する。反応は好ましくは、好ましい環状硫酸塩がやや超過した量で出発物質とのおよその化学量論的比率を採用する。存在するチオフェノール X V I I I A の当量に対して約 1.01 ~ 1.3 当量の環状硫酸塩を使用することによって反応時間及び収率を改善することができる。更に好ましくは、この比率は存在するチオフェノール X V I I I A の当量に対して約 1.1 当量の環状硫酸塩である。

【0173】

発明の工程では、チオフェノールは引抜剤でも処理する。環状硫酸塩 X L を加える前、加えると同時に、又は加えた後に、チオフェノール X V I I I A を含有する溶媒に引き抜き剤を加えることができる。特定の理論に当てはめなければ、引抜剤は、チオフェノール X V I I I A のベンゼン環に結合しているメルカプタン基から水素原子を除くと考えられている。生じたチオフェノールのイオウ陰イオンは、次いで、環状硫酸塩 X L と反応して硫酸塩環を開環する。チオフェノールのイオウ陰イオンは次に開環した硫酸塩の末端炭素原子に結合する。開環した硫酸塩の結合していない末端部における末端基は硫酸基である。

【0174】

引抜剤は一般に約 10 より高い pH を有する塩基である。好ましくは、塩基は、水素化ナトリウム、水素化リチウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物であり；更に好ましくは塩基は水素化ナトリウムである。チオフェノール X V I I I A に対してやや超過した量の引抜剤が好ましい。存在するチオフェノール X V I I I A の各当量に対して約 1.0 ~ 約 1.1 当量の引き抜き剤を使

用することによって反応時間及び収率を改善する。更に好ましくは、この比率は存在するチオフェノールXV I I I Aの各当量に対して約1. 1当量の引抜剤である。

【0175】

チオフェノールXV I I I Aと環状硫酸塩XLの反応における中間生成物の硫酸基を、次いで、好ましくは加水分解によって除き、アルコールXL Iを得る。好適な加水分解剤には、無機酸、特に塩酸及び硫酸が挙げられる。

【0176】

チオフェノールXV I I I A、環状硫酸塩XL、引き抜き剤及び加水分解剤を含む数種の反応は、生成した中間生成物のいかなるものを単離する必要はなく、その場で行うことができる。

【0177】

次いで従来の方法（例えば、水性メチルサリシレートによる抽出）によってアルコールXL Iを単離し、標準的な酸化剤を用いてアルデヒドXL I Iに酸化する。好ましくは、酸化剤は無水硫酸又はクロクロム酸ピリジニウムであり、更に好ましくはそれはクロクロム酸ピリジニウムである。

【0178】

塩化メチレン又はクロロホルムのような好適な有機溶媒中にて反応を行う。

【0179】

次いで、従来の方法によってアルデヒドXL I Iを単離し、標準的な酸化剤を用いて更にスルホナーアルデヒドXL I I Iに酸化する。好ましくは、酸化剤はメタクロロ過安息香酸である。

【0180】

同様に従来の方法によってスルホナーアルデヒドXL I I Iを単離し、環化して立体異性体ベンゾチエピンXL I V a及びXL I V bを形成する。環化剤は好ましくは約8から約9のpHを有する塩基である。更に好ましくは塩基はアルコキシド塩基であり、一層更に好ましくは塩基は第三級ブトキシドカリウムである。

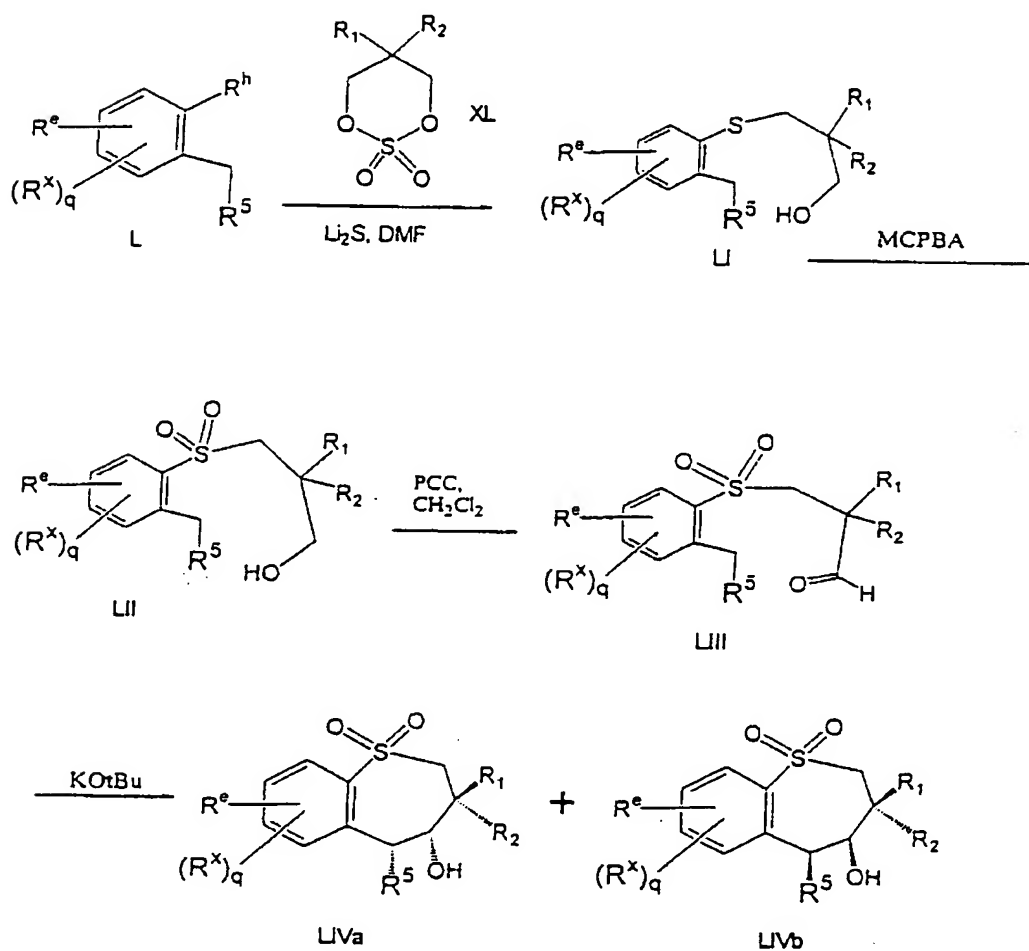
【0181】

スキームX Iの2つの酸化工程は全体の反応に害を与えることなく入れ替えることができる。最初にアルコールX L Iを酸化してスルホナーアルコールを生じ、次いでそれを酸化してスルホナーアルデヒドを生じる。

【0182】

【表16】

スキーム XII



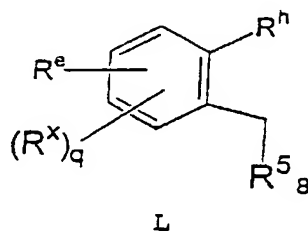
スキームX I Iはベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド、特に、ハロベンゼンLから出発する3, 3-ジアルキル類似体への更にもう1つの経路を説明する。ハロベンゼンLは、上で開示した環状硫酸塩と反応することができ、アルコールL Iを生じ、それは酸化されてスルホナーアルコールL I Iとなることができる。スルホナーアルコールL I I自体は更に酸化されてスルホナーアルデヒドL I I Iになることができ、それは環化されてベンゾチエピンL I V a及びL I V bの立体異性体混合物となることができる。

【0183】

ハロベンゼンL（市販されている、又は市販されているハロベンゼンから当業者が合成することができる）は、以下の式を有する：

【0184】

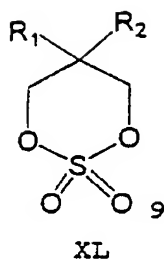
【化69】



式中、 R^5 、 R^x 及び q は式 I の化合物に対し既に定義したとおりであり； R^h は塩素、臭素、フッ素又はヨウ素のようなハロゲンであり； R^e はハロベンゼンのオルソ又はパラ位における電子離脱基であり、好ましくは p -ニトロ基又は o -ニトロ基である。環状硫酸塩XLはスキームX Iで示したように調製することができ、以下の式を有する：

【0185】

【化70】



式中 R^1 及び R^2 は式Iの化合物について既に定義したとおりである。好ましくは、 R^1 及び R^2 はアルキル基であり、更に好ましくは、それらは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル及びペンチルから成る群から選択され、一層更に好ましくは、 R^1 及び R^2 は n -ブチル基である。

【0186】

スキームXIIの工程では、ハロベンゼンLは最初に環状硫酸塩XLと反応する。この反応は、好ましくはジメチルホルムアミド又はN，N-ジメチルアセトアミドのような非プロトン性溶媒中で行い、更に好ましくはジメチルホルムアミド中で行う。温度や時間のような反応条件は狭義には重大なことではないが、反応は好ましくは約70℃から約90℃の間にて約8～12時間進行してもよい。更に好ましくは反応温度を約80℃に維持する。反応は、好ましくは、好ましい環状硫酸塩がやや超過した量で出発物質とのおよその化学量論的比率を採用する。存在するハロベンゼンLの各当量に対して約1.1～1.3当量の環状硫酸塩XLを使用することによって反応時間及び収率を改善する。更に好ましくは、この比率は存在するハロベンゼンLの各当量に対して約1.1当量の環状硫酸塩XLである。

【0187】

発明の方法では、ハロベンゼンLは引抜剤でも処理する。環状硫酸塩XLを加える前、加えると同時に、又は加えた後に、ハロベンゼンLを含有する溶媒に引

抜剤を加えることができる。特定の理論に当てはめなければ、引抜剤は、ハロベンゼンLのベンゼン環に結合しているハロゲン原子を除き、その原子を2価のイオウ原子と置き換えると考えられている。生じたイオウ陰イオンは環状硫酸塩XLと反応し、硫酸塩環を開環する。ハロベンゼンのイオウ陰イオンは次いで、開環硫酸塩の末端炭素原子と結合する。開環硫酸塩の結合していない末端における末端基は硫酸基である。引抜剤は一般にジアルキル金属水素化物であり、好ましくは水素化ジリチウムである。ハロベンゼンLに対してやや超過した量の引抜剤が好ましい。存在するハロベンゼンLの各当量に対して1.01～1.3当量の引抜剤を用いることによって反応時間と収率を改善する。更に好ましくは、この比率は、存在するハロベンゼンLの各当量に対して約1.05当量の引き抜き剤である。

【0188】

チオフェノールXVIIIAと環状硫酸塩XLの反応における生成物の硫酸基を、次いで、好ましくは加水分解によって除き、エステルとアルコールLIIの混合物を得る。好適な加水分解剤には、無機酸、特に塩酸及び硫酸が挙げられる。次いで、アルカリ金属水素化物、好ましくは水素化ナトリウムで処理することによりエステルをアルコールLIIに変換する。

【0189】

ハロベンゼンL、環状硫酸塩XL、引抜剤及び加水分解剤を含む数種の反応は、生成した中間生成物のいかなるものを単離する必要はなく、その場で行うことができる。

【0190】

次いで従来の方法（例えば、水性メチルサリシレートによる抽出）によってアルコールLIIを単離し、標準的な酸化剤を用いてスルホナーアルコールLIIIに酸化する。好ましくは酸化剤はメタクロロ過安息香酸である。塩化メチレン又はクロロホルムのような好適な有機溶媒中で反応を行う。

【0191】

次いで、従来の方法によりスルホナーアルコールLIIIを単離し、標準的な酸化剤を用いて更にスルホナーアルデヒドLIIIに酸化する。好ましくは、酸化

剤は無水硫酸又はクロクロム酸ピリジニウムであり、更に好ましくはクロクロム酸ピリジニウムである。塩化メチレン又はクロロホルムのような好適な有機溶媒中で反応を行う。

【0192】

次いで、スキームX Iで既に示した方法に従ってスルホナーアルデヒドX L I I Iを所望のベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドに変換する。

【0193】

2つの酸化工程は全体の反応に害を与えることなく入れ替えることができる。最初にアルコールX L Iを酸化してアルデヒドを生じ、次いでそれを酸化してスルホナーアルデヒドを生じる。

【0194】

スキームX I及びX I Iにおいてメシレート試薬の代わりに環状硫酸試薬を使うことによって、全体の収率を改善し、メシレート中間体を介して進む反応スキームで直面する精製における数多くの問題を回避する。メシレート試薬の代わりに環状硫酸塩を用いると全体としての収率が改善される。

【0195】

更に、反応における環状硫酸塩のカップリング工程の中間生成物をクロマトグラフィーで分離する必要がない。例えば、スキームX I及びX I Iでは、中間体は水溶性アルカリ金属塩であり、不純物はエーテル抽出によって除くことができる。次いで中間体は所望のアルコールに加水分解される。

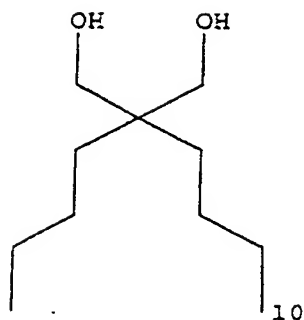
【0196】

スキームX Iに相当する実施例：

工程1： 2, 2-ジブチルー1, 3-プロパンジオールの合成

【0197】

【化71】



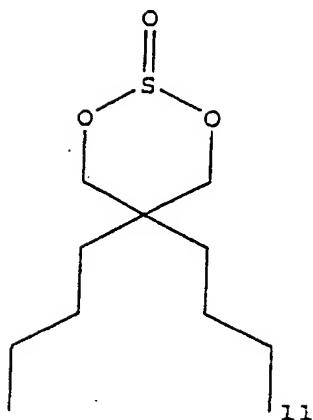
アセトン／ドライアイス槽を用いて約 -20°C から約 0°C の間に反応混合物の温度を維持しながら、攪拌しているジブチルジエチルマロネート（150 g、0.55モル）の無水THF（700 mL）溶液に、662 mLの1MのTHF中のリチウムアルミニウム水素化物（662 mL、1.2当量、0.66モル）を一滴ずつ加えた。次いで、室温にて反応混合物を一晩攪拌した。反応物を -20°C に冷却し、40 mLの水、80 mLの10% NaOH及び80 mLの水を一滴ずつ順に加えた。出来あがった懸濁液を濾過した。濾過物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧して濃縮し、オイルとして98.4 gのジオール（収率95%）を得た。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSによって生成物を確認した。

【0198】

工程2：ジブチルー環状亜硫酸塩

【0199】

【化72】



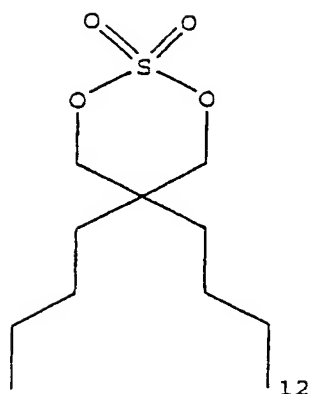
無水塩化メチレン（500 mL）における工程1のジブチルジオール（103 g、0.5478モル）溶液とトリメチルアミン（221 g、4当量、2.19モル）を窒素の下0℃にて攪拌した。塩化チオニール（97.78 g、0.82モル）を一滴ずつ混合物に加えた。5分以内に溶液は黄色に変わり、約30分以内に添加が完了したとき黒色になった。反応は3時間以内に完了した（ガスクロマトグラフィにより出発物質が残っていないことを確認した）。氷水で2回、ブラインで2回混合物を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧して濃縮し、黒色のオイルとして128 g（収率100%）のジブチル環状亜硫酸塩を得た。NMR及びMSは生成物に一致していた。

【0200】

工程3：ジブチル環状硫酸塩

【0201】

【化73】



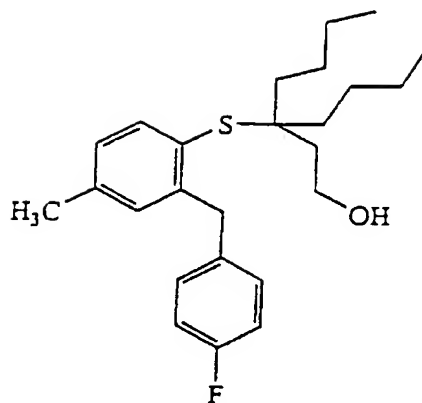
窒素の下、氷冷槽で冷却した600 mLのアセトニトリルと500 mLの水における工程2のジブチルー環状亜硫酸塩（127.5 g、0.54モル）溶液に、塩化ルテニウム（III）（1 g）及び過ヨウ素酸ナトリウム（233 g、1.08モル）を加えた。反応物を一晩攪拌し、溶液の色は黒色に変わった。ガスクロマトグラフィにより出発物質が残っていないことを確認した。300 mLのエーテルで1回、ブラインで3回混合物を抽出した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、セライトを通過させた。濾過物を減圧して濃縮し、オイルとして133 g（収率97.8%）のジブチルー環状硫酸塩を得た。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSによって生成物を確認した。

【0202】

工程4：2-[(2-4'-フルオロベンジル-4-メチルフェニルチオ)メチル]-2-ブチルヘキサノール

【0203】

【化74】



13

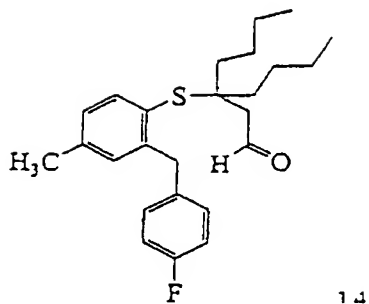
水素化ナトリウム (0.27 g、6.68ミリモル) の60%オイル分散液をヘキサンで洗浄した。ヘキサンを静かに捨て、洗浄した水素化ナトリウムにメトキシエチルエーテルを加え、氷冷槽にて冷却した。ジフェニルメタンチオフェノール (1.55 g、6.68ミリモル) の10 mLメトキシエチルエーテル混合物を15分かけて一滴ずつ加えた。次いで、工程3のジブチルー環状硫酸塩 (2.17 g、8.66ミリモル) の10 mLメトキシエチルエーテル混合物を加えた。生じた混合物を窒素の下で0℃にて30分、室温にて1時間攪拌した。ガスクロマトグラフィにてチオールが残っていないことを確認した。溶媒を蒸発させ、水とエーテルで2回洗浄した。水相を分離し、20 mLの10% NaOHを加えた。この水性混合物を30分煮沸し、冷却し、6 NのHClにて酸性化して10分間煮沸した。混合物を冷却し、エーテルで抽出した。有機層を水及びブラインで連続して洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮し、オイルとして2.47 g (収率92.5%) のヘキサノールを得た。プロトンNMR、¹³C NMR及びMSにて生成物を確認した。

【0204】

工程5: 2-[(2-4'-フルオロベンジルー4-メチルフェニルチオ)メチル]-2-ブチルヘキサノール

【0205】

【化75】



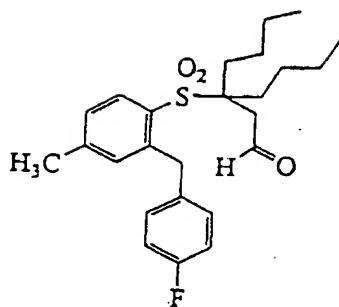
窒素の下で氷冷槽にて冷却された40 mL塩化メチレンにおける工程4のヘキサノール（2 g、4.9ミリモル）溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム（2.18 g、9.9ミリモル）を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、シリカゲルで濾過した。濾過物を減圧して濃縮し、オイルとして1.39 g（収率70%）のヘキサナールを得た。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSにて生成物を確認した。

【0206】

工程6： 2-[(2-4'-フルオロベンジル-4-メチルフェニルスルホニル)メチル]-2-ブチルヘキサナール

【0207】

【化76】



15

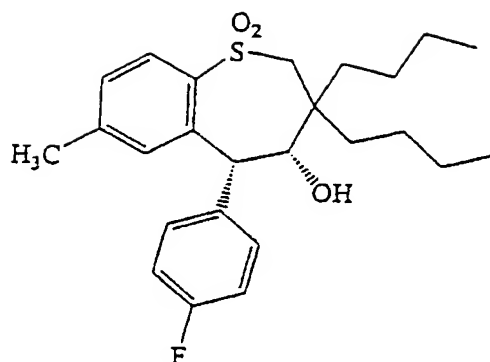
窒素の下で氷冷槽にて冷却された 20 mL 塩化メチレンにおける工程 5 のヘキサナール (0.44 g、1.1 ミリモル) 溶液に、メタクロロ過安息香酸 (0.54 g、2.2 ミリモル) を加えた。反応混合物を 18 時間攪拌し、濾過した。10% NaOH (3 回)、水及びブラインにて連続して濾過物を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮し、オイルとして 0.42 g (収率 90%) のヘキサナールを得た。

【0208】

工程 7 : シス-3, 3-ジブチル-7-メチル-5-(4'-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド

【0209】

【化 77】



15

約0℃の温度にて氷冷槽の中で、30mL無水THFにおける工程6のヘキサナール(0.37g、0.85ミリモル)混合物を撹拌した。次いで、第三級ブトキシドカリウム(102mg、0.85ミリモル)を加えた。3時間後、薄層クロマトグラフィにより、生成物と少量の出発物質の存在を確認した。粗反応混合物を10%のHClで酸性化し、エーテルで抽出し、水とブラインで連続して洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧して濃縮した。HPLC(10%EtOAc-ヘキサン)にてこの濃縮物を精製した。最初の分画にはオイルの形状で0.1gの出発物質があった。2番目の分画で、白色固体として0.27g(収率75%)の所望のベンゾチエピンを回収した。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSにて生成物を確認した(M+H=433)。

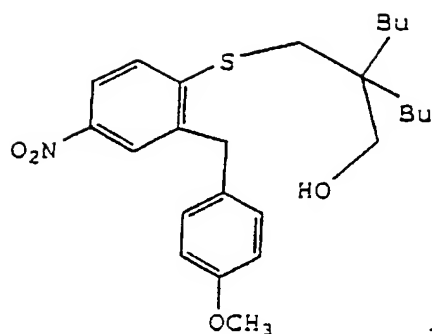
【0210】

スキームXIIに相当する実施例

工程1: 2-[(2-4'-メトキシベンジル-4-ニトロフェニルチオ)メチル]-2-ブチルヘキサノール

【0211】

【化78】



17

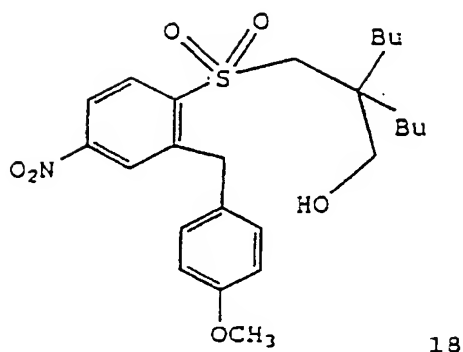
クロロジフェニルメタン（10 g）を25 mLのDMFに溶解し、亜硫酸リチウム（1.75 g、1.05当量）を加えた。溶液の色は赤色に変わった。反応混合物を一晩80℃に加熱した。溶液を0℃に冷却し、10 mLのDMF中のジブチル環状硫酸塩（9.9 g；スキームXIの実施例の工程3で示したように合成した）を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、水及びエーテル（3回）で連続的に洗浄した。水相を分離し、40 mLの濃硫酸を加え、反応混合物を一晩煮沸した。混合物を冷却し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び分ラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮した。生成物を3MのNaOHと共に1時間煮沸した。混合物を冷却し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮した。濃縮物を塩化メチレンに溶解し、シリカゲルで濾過し、20%の酢酸エチルとヘキサンで溶出し、減圧して濃縮し、オイルとして11.9 g（収率74%）のヘキサノールを得た。プロトンNMR、C13NMR及びMSにて生成物を確認した。

【0212】

工程2： 2-（2-4'-メトキシベンジルー4-ニトロフェニルチオ）-メチル]-2-ブチルヘキサナール

【0213】

【化79】



窒素の下で氷冷槽にて冷却された50 mLの塩化メチレンにおける工程1のヘキサノール(6 g、13ミリモル)溶液に、70%MCPBA(8.261 g、33ミリモル)を加えた。室温にて18時間反応物を攪拌し、濾過した。10% NaOH(3回)、水及びブラインにて連続的に濾過物を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮した。濃縮物を塩化メチレンに溶解し、シリカゲルで濾過し、20%の酢酸エチルとヘキサンで溶出し、減圧して濃縮し、融点58~60℃の白色固体として5 g(収率77.7%)のヘキサナルを得た。プロトンNMR、C13 NMR及びMSにて生成物を確認した。

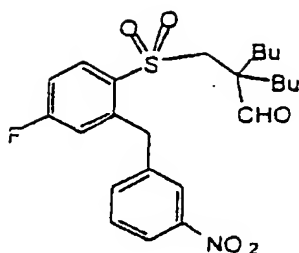
【0214】

例1398

工程1:2の合成

【0215】

【化80】



72 mLのトルエンと54 mLのエタノールにおける例1395の6 g ジブチル4-フルオロベンゼンジアルデヒド溶液に、4.7 gの3-ニトロベンゼンホルム酸(28.6ミリモル)、0.8 gのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.7ミリモル)及び45 mLの2M炭酸ナトリウム水溶液を加えた。不均一な混合物を3時間還流し、室温に冷却し、酢酸エチルと水に区分した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、減圧して濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン(25/75)を用いたシリカゲルクロマトグラフィによる精製によって黄色の固体として4.8 g(73%)の表題の化合物が得られた。

【0216】

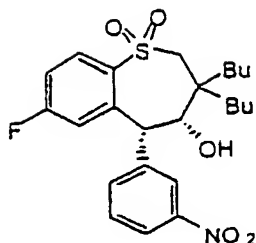
【表17】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.45 Hz, 6H), 0.99-1.38 (m, 8H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 10.5 and 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 8.4 and 2.85 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 8.05-8.16 (m, 3H), 9.40 (s, 1H).

工程3: 3の合成

【0217】

【化81】



500 mLのTHFにおける4.8 g (10.4ミリモル)の2の溶液を氷冷槽にて0℃に冷却した。温度を5℃未満に維持しながら、20 mLの1 M第三級ブトキシドカリウム溶液をゆっくり加えた。攪拌を30分継続し、次いで100 mLの飽和塩化アンモニウムで反応を止めた。混合物を酢酸エチルと水に区分し；有機層をブラインで洗浄し、次いで乾燥(MgSO₄)し、減圧して濃縮した。溶出液としてCH₂Cl₂を用い、100 mLのプラグを通したシリカゲルクロマトグラフィによる精製によって、浅黄色の泡として4.3 g (90%)の3が得られた。

【0218】

【表18】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 7.25 Hz, 6H), 1.00-1.55 (m, 8H), 1.59-1.74 (m, 3H), 2.15-2.95 (m, 1H), 3.16 (q_{AB}, J_{AB} = 15.0 Hz, ΔV = 33.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 9.6 and 3.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 8.5 及び 2.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.9 及び 3.6 Hz, 1H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

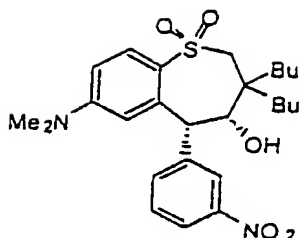
Ms (FABH⁺) m/e (相対強度) は、464.5 (100) と446.6 (65)。M+Hについて計算したHRMSは、464.1907、結果は464.1905であった。

【0219】

工程4: 4の合成

【0220】

【化82】



ステンレス鋼製反応槽に入れた、冷却した (0℃) THF 30 ml 中の3溶液4.3 g (9.3ミリモル) にジメチルアミン8.2 g (182ミリモル) を添加した。この反応槽を密封し110℃で16時間加熱した。この反応槽を外界温度まで冷却し、内容物を減圧して濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンの勾配 (10～40%酢酸エチル) を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (Waters Prep-2000) で精製し、4.0 g (88%) の黄色の液体4を得た。

【0221】

【表19】

¹H
NMR (CDCl₃) δ 0.80-0.95 (m, 6H), 0.96-1.53 (m, 8H), 1.60-1.69 (m, 3H), 2.11-2.28 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.09 (q_{AB}, J_{AB} = 15.0 Hz, DV = 45.6 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.6 及び 2.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4 及び 1.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

MS (FABH⁺) m/e (相対強度) 489.6 (100)、471.5 (25)。 M+HのHRMS計算値は489.2423。結果は489.2456

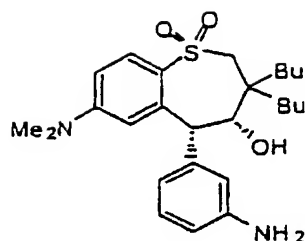
であった。

【0222】

工程5: 5の合成

【0223】

【化83】



ステンレス鋼製Parr反応器に入れたエタノール100ml中の4懸濁液1.0g(2.1ミリモル)に、10%パラジウム(炭素中)1gを加える。反応槽を密閉しH₂で2回パージし、その後H₂を負荷し(100psi)、45度で6時間加熱した。この反応槽を外界温度まで冷却した後、内容物を濾過し触媒を取り除いた。濾液を減圧して濃縮し0.9g(96%)の5を得た。

【0224】

【表20】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80-0.98 (m, 6H), 1.00-1.52 (m, 10H), 1.52-1.69 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.07 (q_{AB}, J_{AB} = 15.1 Hz, DV = 44.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 12.2 及び 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.8 及び 1.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

MS (FABH⁺) m/e (相対強度) 459.7 (100)。M+HのHRMS計算値は459.2681。結果は459.2670であった。

【0225】

工程6: 6の合成

THFの50ml中の5溶液914mg (2.0ミリモル) に5-ブロムバレロイルクロリドの800mg (4.0ミリモル) を加え、次にTEA 4g (39.6ミリモル) を加えた。この反応を10分間攪拌して行い、酢酸エチルとブリンに区分した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、減圧して濃縮する。溶離液として、酢酸エチル/ヘキサンの勾配(酢酸エチル20~50%)を用いた70ml MPLCカラムによるシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の油0.9g (収量73%) の6を得た。

【0226】

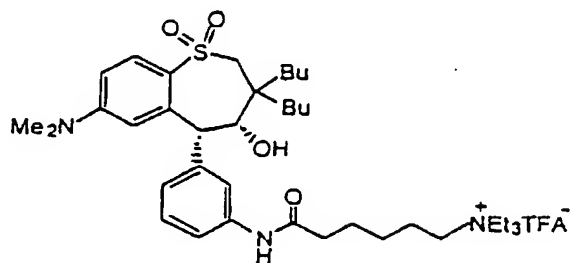
【表21】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.53 (m, 10H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.12-2.26 (m, 4H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.07 (q_{AB}, J_{AB} = 15.6 Hz, DV = 40.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.3 及び 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

工程7: 7の合成

【0227】

【化84】



アセトニトリル25ml中の6溶液0.9g (1.45ミリモル) にTEA 1

8 g (178ミリモル)を加え、55℃で16時間加熱した。反応混合物を外界温度まで冷却し減圧して濃縮した。0.05%のTFAを含むアセトニトリル／水の勾配(20～65%アセトニトリル)を用いた逆相シリカゲルクロマトグラフィー(Waters Delta Prep 3000)により精製し、白色固体の7.0.8 g (収量73%)を得た。

【0228】

【表22】

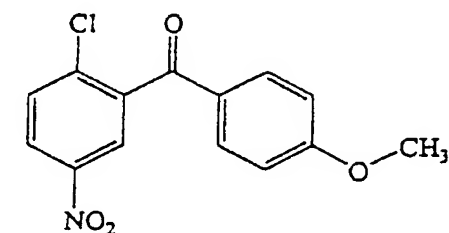
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80-0.96 (m, 6H), 0.99-1.54 (m, 19H), 1.59-1.84 (m, 3H), 2.09-2.24 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.09 (q_{AB} , $J_{AB} = 15.6$ Hz, $DV = 18.5$ Hz, 2H), 3.13-3.31 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 9.3$ and 2.7 Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 9.22 (s, 1H). HRMS 計算 642.4304; 結果 642.4343.

例 1398a

工程1

【0229】

【化85】



$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$, $\text{fw}=291.69$

不活性の大気中において、5塩化リン68.3 gm (0.328モル、アルドリッチ社製15,777-5)を秤量し、500ml丸底2首フラスコに入れる。フラスコに N_2 吸気アダプターおよびsuba シールを取り付ける。不活性大気を取り除き N_2 パージを開始する。 PCl_3 に、50mlの無水クロロベン

ゼン（アルドリッチ社製28,451-3）を注射器で加え磁石製攪拌子で攪拌を開始する。

【0230】

2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 60 gm (0.298モル アルドリッチ社製 12,511-3) を秤量する。N₂ パージの間にクロロベンゼン溶液を徐々に加える。室温にて一晩攪拌する。室温にて20時間攪拌した後、油槽に置き50℃で1時間加熱する。高減圧吸引によりクロロベンゼンを取り除く。残留物を無水ヘキサンで洗浄する。酸塩化物をwt = 61.95 gmまで乾燥させる。不活性の乾燥した大気中に保管する。

【0231】

不活性大気中において、酸塩化物を105 mlの無水アニソール (0.97モル、アルドリッチ社製29,629-5) に溶解する。溶液を500 ml 丸底2首フラスコに入れる。

【0232】

塩化アルミニウム45.1 gm (0.34モル アルドリッチ社製29,471-3) を秤量し、固体添加漏斗に入れる。反応フラスコに添加漏斗およびN₂ 吸気アダプターを取り付ける。不活性大気を取り除く。氷槽にて反応溶液を冷やしN₂ パージを開始する。冷やした溶液にAlCl₃ を徐々に添加する。添加が終わったら、室温まで暖める。一晩攪拌する。

【0233】

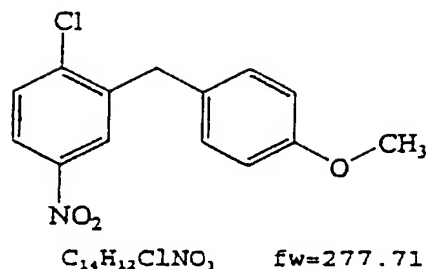
1N HClおよび氷の溶液300 ml中に注ぐことにより反応を急冷させ、15分間攪拌する。エーテルにて2回抽出する。有機層を混合し、2% NaOHで2回抽出し、次に脱イオン化したH₂Oで2回抽出する。MgSO₄、濾過およびロータリーエバポレーターで乾燥状態まで乾かす。高減圧吸引によりアニソールを取り除く。90%エタノール 10%酢酸エチルから生成物を晶出させる。減圧ラインで乾燥させる。wt = 35.2 gm、収率41%。NMRおよび質量分析 (m/z = 292) を得る。

【0234】

工程2

【0235】

【化86】



工程1のベンゾフェノン38.10gm(0.131モル)を無水塩化メチレン250mlに溶解する。N₂吸気アダプター、添加漏斗およびストッパーを取り付けた3リットルフラスコに入れる。磁石製攪拌子で攪拌する。氷槽にて溶液を冷やす。

【0236】

トリフルオロメタンスルホン酸39.32gm(0.262モル アルドリッチ社製 15,853-4)および無水塩化メチレン170mlを調製する。添加漏斗に入れ、N₂下で冷やした溶液に滴状添加する。添加終了後5分間攪拌する。

【0237】

トリエチルシラン22.85gm(0.197モル アルドリッチ社製 23,019-7)および無水塩化メチレン170mlを調製する。付加漏斗に入れ、N₂下で冷やした溶液に滴状添加する。添加終了後、5分間攪拌する。

【0238】

第2番目のトリフルオロメタンスルホン酸39.32gmおよび無水塩化メチレン170mlを調製する。付加漏斗に入れ、N₂下で冷やした溶液に滴状添加する。添加終了後5分間攪拌する。

【0239】

第2番目のトリエチルシラン22.85gmおよび無水塩化メチレン170mlを調製する。付加漏斗に入れ、N₂下で冷やした溶液に滴状添加する。全ての

添加物を作成した後、一晚、室温まで徐々に暖める。 N_2 下で一晚撹拌する。

【0240】

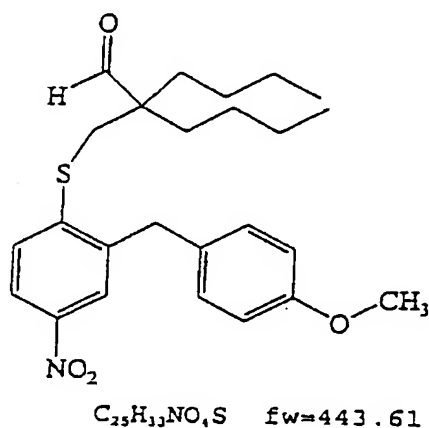
飽和 $NaHCO_3$ 1300mlを4リットルビーカーに調製する。氷槽で冷却する。強く撹拌しながら、反応混合物をゆっくりと添加する。冷却温度にて30分間撹拌する。分液漏斗に注ぎ分離する。有機層を取り除き、塩化メチレンで水層を2回抽出する。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させる。エタノールからの晶出を行う。減圧ラインで乾燥させる。 $Wt = 28.8gm$ まで乾燥させる。NMRおよび質量分析($m/z = 278$)により確認する。

【0241】

工程3

【0242】

【化87】



生成物2、10.12gm (0.036モル) を無水DMSO 200mlに溶解する。磁石製撹拌子を用いて500ml丸底フラスコに入れる。フラスコに水冷却器、 N_2 吸気アダプターおよびストッパーを取り付ける。 Li_2S を1.84gm (0.040モル アルドリッチ社製 21,324-1) 添加する。フラスコを油槽に入れ、 N_2 下75℃で一晩加熱する。その後室温まで冷却する。

【0243】

ジブチルメシレート10.59gm (0.040モル) を秤量する。無水DM

SOで溶解し、反応溶液に添加する。N₂でよくパージし、80℃で一晩加熱する。

【0244】

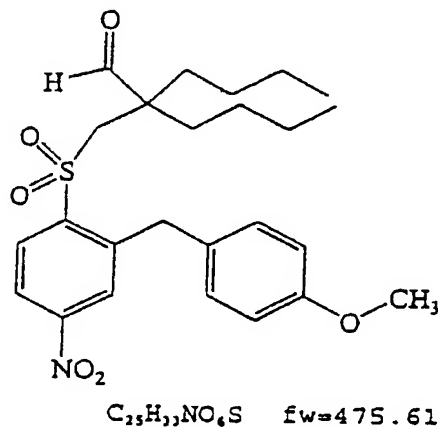
室温に冷やした。2リットルビーカーの中に5%酢酸を500ml調製した。攪拌しながらゆっくりと反応混合物を加えた。30分間攪拌する。エーテルで3回抽出する。有機層を混合し、水および飽和NaClで抽出した。有機層をMgSO₄、濾過およびロータリーエバポレーターで乾燥状態まで乾かす。油を減圧ラインで乾燥させた。移動相として、95%ヘキサンおよび5%酢酸エチルを用いたカラムクロマトグラフィーによって純粋な生成物を得、乾燥させた。w t = 7.8 gm。NMRおよび質量分析 (m/z = 444) の結果を得た。

【0245】

工程4

【0246】

【化88】



9.33グラム (0.021モル) の生成物3を120ミリリットルの無水塩化メチレンで溶解した。磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコに仕込む。フラスコは、窒素導入管及びストッパを装備する。溶液に窒素を導入しながら氷浴で冷やす。徐々に11.54グラムの3-クロロ過安息香酸 (0.0435モル、Fluka 25800、-65%) を添加した。添加が完了した後、室温に温め、反応をTLCによって監視した。反応は、敏速にスルホキシド中

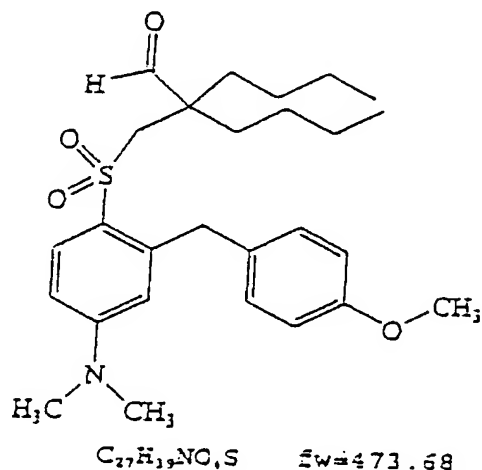
間体になり、スルホンに変化するまでに8時間かかる。溶液をフリーザの中で一晩冷やす。固体を反応からろ過し、10% K_2CO_3 を含むろ液を抽出した。水溶液層を塩化メチレンで2回抽出する。有機層をまとめ、 $MgSO_4$ で乾燥した。ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。エタノールからの結晶化又はカラムクロマトグラフィによる分離によって純粋な生成物を得た。NMR及びマススペクトル ($m/z = 476$) を得る。

【0247】

工程5

【0248】

【化89】



反応は、300ミリリットルのステンレススチールパール攪拌ミニ反応器の中で行なわれる。9.68グラム (0.0204モル) の生成物4を反応器の底に仕込む。160ミリリットルのエタノールを添加した。安全上の理由のため、次の2つの化合物を窒素大気グローブバッグ中に添加した。グローブバッグでは、15.3ミリリットルのホルムアルデヒド (0.204モル、アルドリッチ25, 254-9水中約37重量%) を添加した。グローブバッグから除去する前に反応器を密閉した。反応器に水素を3回導入した。水素下で55℃に加熱した。反応を200psi水素で、55℃及び、250rpmの攪拌速度で行う。これらの条件下で一晩実験を行う。

【0249】

反応器を冷却し、水素を通気した。窒素を導入した。TLCを用いて反応の進行を確認した。反応は、所望の生成物及び中間体の混合液である。反応混合液をセライト洗浄壁のベッドの上でエーテルでろ過した。

【0250】

溶媒を蒸発させ、エーテルで再溶解した。水で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。真空ライン上で乾燥した。

【0251】

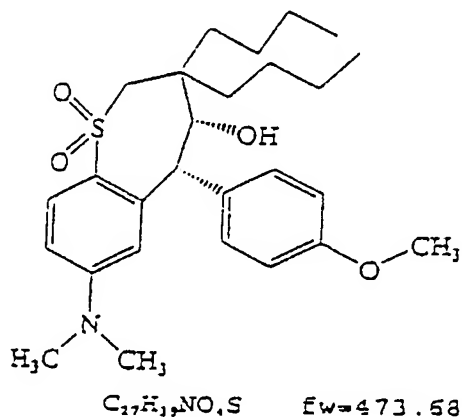
同じ量で反応器を再度仕込み、反応器を密閉し、同じ条件下で一晩行う。2度目の実験の後、全ての物質は、所望の生成物に変換した。冷却し、水素圧力を通気した。窒素を導入し、セライト洗浄壁のベッドの上でエーテルを用いてろ過した。乾燥するまで溶媒を蒸発した。エーテルで溶解し水で抽出した。 $MgSO_4$ で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。真空ライン上で乾燥した。NMR及びマススペクトル ($m/z = 474$) を得る。

【0252】

工程6

【0253】

【化90】



8.97グラム (0.0189モル) の生成物5を135ミリットルの無水THFで溶解した。磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコ中に仕込む。フラスコは、窒素導入管及びストッパを装備する。溶液を窒素導入下で

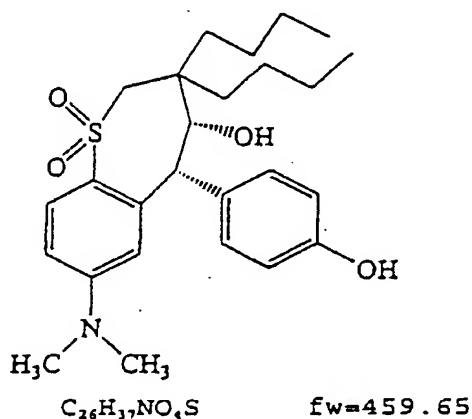
氷／塩浴で冷やす。徐々に2.55グラムのカリウム *t*-ブトキシド (0.227モル、アルドリッチ社製15,667-1) を添加した。添加が完了した後、 -10°C で攪拌し続け、TLCによって監視した。一旦反応が完了すると、135ミリリットルの10% HCLを添加し10分間攪拌し反応を停止させた。エーテルで3回抽出した。MgSO₄で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。エーテルから結晶化した。NMR及びマススペクトル ($m/z = 474$) を得た。

【0254】

工程7

【0255】

【化91】



4.67グラム (0.01モル) の生成物6を100ミリリットルの無水クロロホルムで溶解した。磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコに仕込む。フラスコは、窒素導入管アダプタ及びスバシールを装備する。窒素を導入しながらドライアイス／アセトン浴で溶液を冷却した。徐々に注入器で2.84ミリリットルの三臭化ホウ素 (0.03モル、アルドリッチ20,220-7) を添加した。添加後、低温で15分間攪拌し、室温に温めた。反応の進行をTLCによって監視した。反応は、通常3時間で完了する。

【0256】

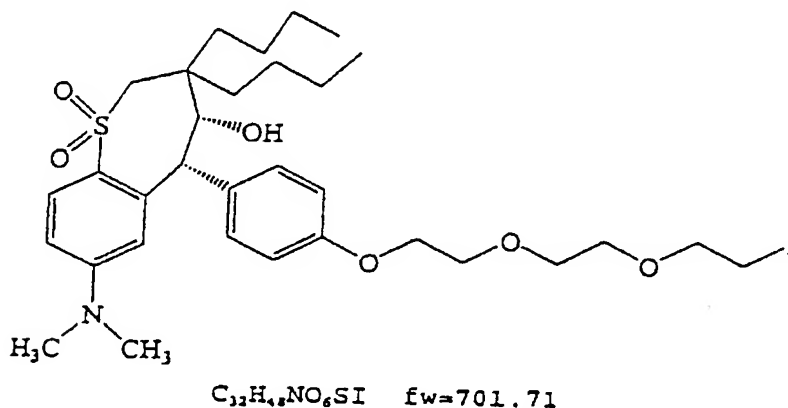
溶液を氷浴で冷却した。100ミリリットルの10% K_2CO_3 で反応を停止する一方で速く攪拌した。10分間攪拌し、漏斗に移動し、分離した。水溶液層を除去した。10%HCLで一度、 H_2O で一度、及び、飽和NaCl溶液で一度有機層を抽出した。 $MgSO_4$ で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。エーテルから生成物を結晶化した。NMR及びマスペクトル ($m/z = 460$) を得た。

【0257】

工程8

【0258】

【化92】



0.38グラムのNaH (9.57ミリモル、アルドリッチ社製19,923-0, 鉱油中の60%分散液) を、磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコで測定した。フラスコは、窒素導入管及びストッパを装備する。NaHを氷浴で冷却し、窒素を導入し始めた。

【0259】

4.0グラム (8.7モル) の生成物7を60ミリリットルの無水DMFで溶解した。冷たいNaHに添加した。低温で30分間攪拌した。1.33グラムの K_2CO_3 (9.57ミリモル、フィッシャーp-208) を添加した。

【0260】

16. 1グラムの1, 2ビス(2-ヨードエトキシ)エタン(43. 5ミリモル、アルドリッチ33, 343-3)を60ミリリットルの無水DMFで溶解した。冷たい反応混合液に添加した。室温に温め、窒素下で40℃に一晩加熱した。

【0261】

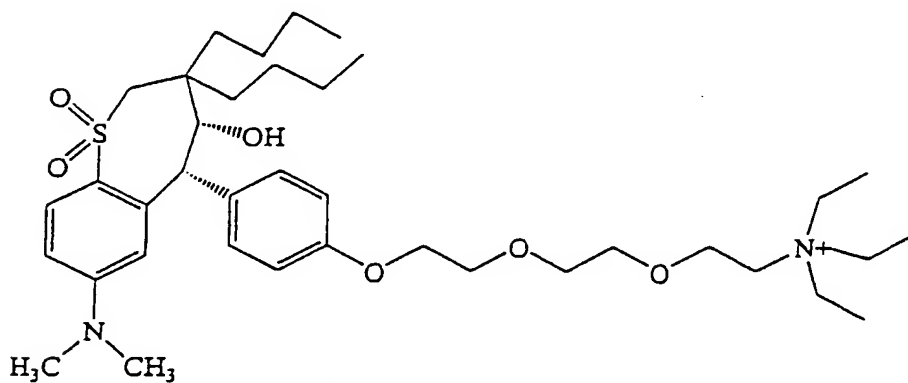
エーテルで希薄することにより洗い、その後、5%NaOH、H₂O、及び、飽和NaClで抽出した。MgSO₄で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥した。移動相として75%ヘキサン及び25%酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィにより純粋な生成物を得た。NMR及びマススペクトル($m/z=702$)を得た。

【0262】

工程9

【0263】

【化93】



1. 0グラム(1. 43モル)の生成物8を10ミリリットルの無水アセトニトリルで溶解した。磁気攪拌棒を具備する3オンスのフィッシャーポータ圧力反応容器に仕込む。10ミリリットルの無水アセトニトリルで溶解した2. 9グラムのトリエチルアミン(28. 6ミリモル、アルドリッチ23, 962-3)を添加した。壁に窒素を導入し系を閉じる。45℃で加熱した。TLCを用いて反

応を監視した。反応は、通常48時間で完了する。

【0264】

真空下でアセトニトリルを除去することで洗う。無水クロロホルムで再溶解し、第四アンモニア塩をエーテルで沈殿した。これを数回繰り返した。乾燥して結晶生成物を得た。NMR及びマススペクトル ($m/z = 476$) を得た。

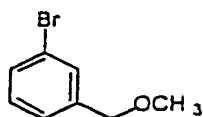
【0265】

例1399

工程1. 1の合成

【0266】

【化94】

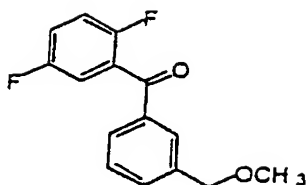


1. 1リットルのDMSOの中の144グラムのKOH (256モル) の溶液に、120グラムの2-ブロモベンジルアルコール (641ミリモル) を、添加漏斗を通じて徐々に添加した。次に182グラムのヨウ化メチル (80ミリリットル、1282ミリモル) を添加漏斗を通じて添加した。室温で15分間攪拌した。反応内容物を1.0リットルの水の中に流し込み、酢酸エチルで3回抽出した。MgSO₄ で有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。ヘキサン (100%) を溶出液として用いて200ミリリットルのプラグを通じてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、103.2グラム (80%) の1を透明無色液体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.39 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.45, 1H), 7.50 (s, 1H)

工程2. 2の合成

【0267】

【化95】



1. 5リットルのTHF中の1の95グラム(472ミリモル)の冷却した溶液(-78°C)に240ミリリットルの2.5Mの*n*-ブチルリチウム(576ミリモル)を添加した。混合液を一時間攪拌し、500ミリリットルのTHFに溶解した180グラムのヨウ化亜鉛(566ミリモル)を添加した。混合液を30分間攪拌し、 5°C まで温め、 -10°C まで冷却し、6グラムのPd(PPh_3)₄(5.2ミリモル)及び125グラムの2,5-ジフルオロベンゾイルクロリド(708ミリモル)を添加した。混合液を室温で18時間攪拌し、 10°C に冷却し、水で反応を停止し、酢酸エチル及び水の間で分割し、1NのHCl及び1NのNaOHで有機層を洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。5%酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、53.6グラム(43%)の2を橙色のオイルとして得た。

【0268】

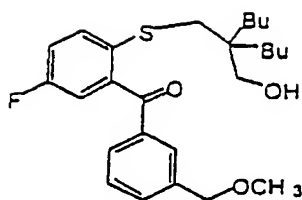
【表23】

NMR (CDCl_3) δ 3.40 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.47 (t, $J = 7.50$, 1H), 7.57 (d, $J = 7.45$, 1H), 7.73 (d, $J = 7.45$, 1H), 7.80 (s, 1H).

工程3. 3の合成

【0269】

【化96】



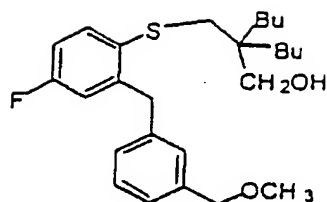
250ミリリットルDMF中の53グラム(202.3ミリモル)の2及び1.2グラムのLi₂S(242.8ミリモル)の溶液を18時間100℃まで加熱した。反応を冷却(0℃)し、50ミリリットルのDMF中の60.7グラムのX'(例1397の環状硫酸化合物)(242.8ミリモル)を添加した。室温で18時間攪拌し、真空下で凝縮した。有機残留物に1リットルの水を添加し、ジエチルエーテルで二回抽出した。水溶液を酸性化(pH1)し、二日間還流した。室温に冷却し、塩化メチレンで抽出し、MgSO₄で有機層を乾燥し、真空下で凝縮した。10%の酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、42.9グラム(48%)の3を黄色のオイルとして得た。¹H NMR(CDC1₃) δ 0.86(t, J=7.25 Hz, 6H), 1.10-1.26(m, 12H), 2.83(s, 2H), 3.32(s, 2H), 3.40(s, 3H), 4.48(s, 3H), 7.02(dd, J=8.26 Hzと2.82 Hz, 1H), 7.16(dt, J=8.19 Hzと2.82 Hz, 1H), 7.45(t, J=7.65 Hz, 1H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.69(d, J=7.85 Hz, 1H), 7.74(s, 1H)。

【0270】

工程4. 4の合成

【0271】

【化97】



200ミリリットルの塩化メチレン中の42.9グラム(96.2ミリモル)の3の冷却(−40℃)した溶液に21.6グラムのトリフルオロメタンスルホン酸(12.8ミリリットル、144ミリモル)を添加し、次に22.4グラムのトリエチルシラン(30.7ミリリットル、192.4ミリモル)を添加した。二時間−20℃で攪拌し、水で反応を停止し、室温に温めた。

【0272】

塩化メチレンと水の間で分割し、MgSO₄上で有機層を乾燥し、真空下で凝縮した。10%酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、24.2グラム(60%)の4を油として得る。

【0273】

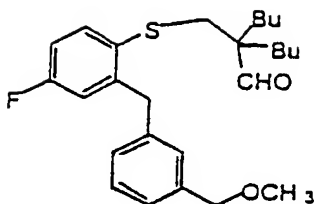
【表24】

¹H NMR (CDCl₃)
 δ 0.89 (t, J = 7.05 Hz, 6H), 1.17 - 1.40 (m, 12H),
 1.46 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 3.38 (s, 3H),
 3.43 (d, J = 5.23 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.42 (s, 2H),
 6.80 (d, J = 9.67 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.46 Hz, 1H),
 7.09 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.25 -
 7.32 (m, 2H), 7.42 (m, 1H).

工程5. 5の合成

【0274】

【化98】



100ミリリットルのDMSO中の24.2グラム(55.8ミリモル)の4の冷却(15-18℃)した溶液に31.2グラムの三酸化硫黄ピリジン錯体(195ミリモル)を添加した。30分間室温で攪拌した。冷水に流し込み、酢酸エチルで3回抽出した。5%HCL(300ミリリットル)、次にブライン(300ミリリットル)で有機物を洗浄し、MgSO₄上で有機物を乾燥し、真空下で凝縮し、23.1グラム(96%)の5を薄茶色のオイルとして得た。

【0275】

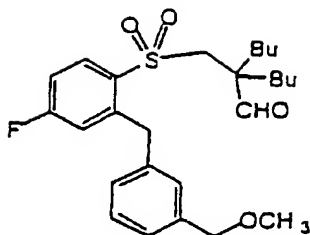
【表25】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.37 (t, J = 7.05 Hz, 6H), 1.01 - 1.32 (m, 3H), 1.53 - 1.65 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.61 (dd, J = 9.65 Hz 及び 2.82 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 8.62 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.46 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.66 Hz 及び 5.64 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).

工程6 6の合成

【0276】

【化99】



200ミリリットルの塩化メチレン中の23.1グラム(53.6ミリモル)の5の冷却(0℃)した溶液に28.6グラムのメタクロロペルオキシ安息香酸(112.6ミリモル)を添加した。24時間室温で攪拌した。100ミリリットルの10%Na₂SO₃で反応を停止し、水と塩化メチレンの間で分割した。有機物をMgSO₄上で乾燥し、真空下で凝縮し、24.5グラム(98%)の6を薄黄色のオイルとして得る。

【0277】

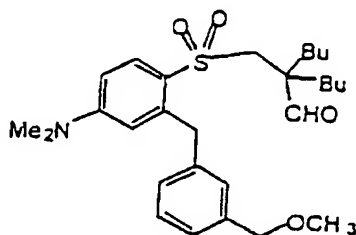
【表26】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 - 1.29 (m, 14H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.10 - 7.33 (m, 5H), 8.05 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

工程7. 7の合成

【0278】

【化100】



ステンレススチール反応容器中に含まれる20ミリリットルTHF中の24.5グラム(52.9ミリモル)の6の溶液に、100ミリリットルのジメチルアミンの2.0M溶液及び20ミリリットルのニートなジメチルアミンを添加した。容器を密閉し110℃に16時間加熱した。反応容器を室温に冷却し、内容物を真空下で濃縮した。15%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、21.8グラム(84%)の7を透明無色のオイルとして得た。

【0279】

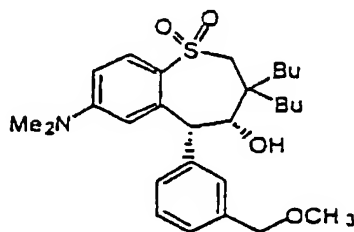
【表27】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.25$ Hz, 6H), 0.93 - 1.29 (m, 6H), 1.49 - 1.59 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.53 (dd, $J = 9.0$ Hz 及び 2.61 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.85$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H).

工程8. 8の合成

【0280】

【化101】



600ミリリットルのTHF中の21.8グラム(44.8ミリモル)の7の溶液を0℃に冷却し、58.2ミリリットルのカリウムT-ブトキシドを徐々に添加し、一方温度を<5℃で維持した。30分間攪拌し、50ミリリットルの飽

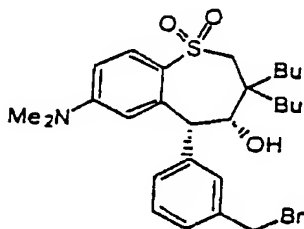
和塩化アンモニアで反応を停止した。有機層を酢酸エチルと水の間で分割し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。－10%酢酸エチル／ヘキサンからの再結晶化による精製により、15.1グラムの8を白色固体として得た。30%酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィ (Waters Prep-500) によって母液を精製し、3.0グラムの8を白色固体として得た。MS (FAB/LI*) m/e 494.6. HRMA (EI*) 計算 $M+H$ 487.2756. 結果 487.74.

【0281】

工程9. 9の合成

【0282】

【化102】



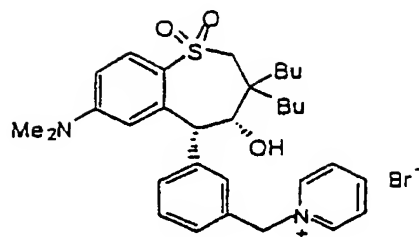
20ミリリットルの塩化メチレン中の2.0グラム (4.1ミリモル) の8の溶液を－60℃に冷却した。4.1ミリリットルの三臭化ホウ素の1M溶液を添加した。室温で30分間攪拌した。反応を－10℃に冷却し、50ミリリットルの水で反応を停止した。有機層を塩化メチレンと水の中で分割し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。50%酢酸エチル／ヘキサンからの再結晶化による精製により、1.95グラム (89%) の9を白色固体として得た。MS (FAB/H*) m/e 537. HRMS (FAB) 計算 M 536.1834. 結果 536.1822.

【0283】

工程10. 10の合成

【0284】

【化103】



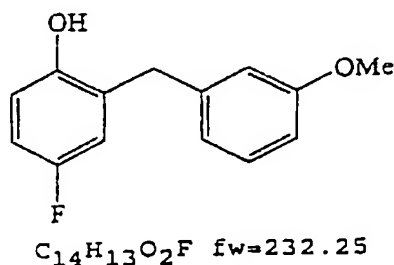
30ミリリットルのアセトニトリル中の1.09グラム(2.0ミリモル)の9及び4.9グラム(62ミリモル)のピリジンの溶液を室温で18時間攪拌した。反応を真空下で濃縮した。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化による精製により、1.19グラム(96%)の10をオフホワイト色の固体として得た。MS (FAB*) m/e 535.5.

例 1400

工程 1

【0285】

【化104】



12リットルの4口丸底フラスコは、還流コンデンサ、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。トルエン(2.5リットル)中の水素化ナトリウム(126.0グラム/4.988モル)のスラリーを添加し、混合液を6℃に冷却した。トルエン(2.5リットル)中の4-フルオロフェノール(560.5グラム/5.000モル)の溶液を2.5時間にわたって添加漏斗を通じて添加した。反応混合液を加熱し1時間還流(100℃)した。還流を維持しながら、トルエン(750ミリリットル)中の3-メトキシベンジルクロリド(783.0グラム/5.000モル)の溶液を添加漏斗

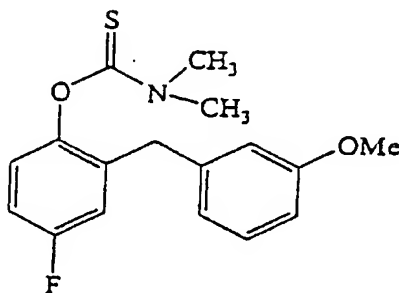
を通じて添加した。還流を15時間行った後、混合液を室温に冷却し、 H_2O (2.5リットル) 中に入れた。20分間攪拌した後、層を分離し、有機層を MeOH (2.5リットル) 中の水酸化カリウム (720グラム) の溶液で抽出した。 MeOH 層を20%の水溶液水酸化カリウムに添加し、混合液を30分間攪拌した。混合液をトルエンで5回洗浄した。トルエン洗浄を20%水溶液 KOH で抽出した。全ての20% KOH 溶液をまとめ、濃 HCl で酸化した。酸性溶液をエチルエーテルで3回抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をKugelrohr蒸留によって精製し、透明無色のオイル (449.0グラム/収量39%) を得た。b. p. : 120-130°C/50mmHg. ^1H NMR及びMS [(M+H) $^+$ =233] により所望の構造が確認された。

【0286】

工程2

【0287】

【化105】



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{FS}$ fw=319.39

12リットルの3口丸底フラスコは、機械攪拌棒、及び窒素ガスアダプタを具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)-フェノール (455.5グラム/1.961モル) 及びジメチルホルムアミドを添加した。溶液を6°Cに冷却し、水素化ナトリウム (55.5グラム/2.197モル) を徐々に添加した。室温に温めた後、ジメチルチオカルバモイルクロリ

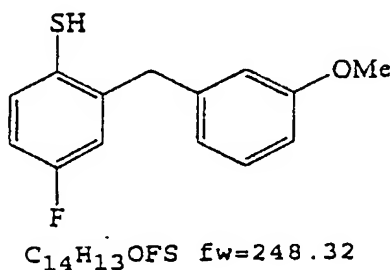
ド (242.4 グラム / 1.961 モル) を添加した。15 時間後、反応混合液を H_2O (4.0 リットル) 中に流し込み、エチルエーテルで 2 回抽出した。まとめられた有機層を H_2O 及び飽和水溶性 $NaCl$ で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物 (605.3 グラム、収量 97%) を得た。 1H NMR 及び MS [$(M+H)^+ = 320$] により所望の構造が確認された。

【0288】

工程 3

【0289】

【化106】

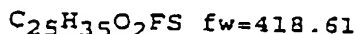


12 リットルの丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、還流コンデンサを具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)-フェニルジメチルチオカルバメート (605.3 グラム / 1.895 モル) 及びフェニルエーテル (2.0 キログラム) を添加し、溶液を加熱し 2 時間還流した。混合液を室温で 64 時間攪拌し、加熱して 2 時間還流した。室温に冷却した後、 $MeOH$ (2.0 リットル) 及び THF (2.0 リットル) を添加し、溶液を 15 時間攪拌した。水酸化カリウム (425.9 グラム / 7.590 モル) を添加し、混合液を加熱して 4 時間還流した。室温に冷却した後、蒸発することで混合液を濃縮し、エチルエーテルに溶解し、 H_2O で抽出した。水溶性抽出液をまとめ、濃 HCl で酸化し、エチルエーテルで抽出した。

【0290】

【 0 2 9 1 】

【 0 2 9 2 】

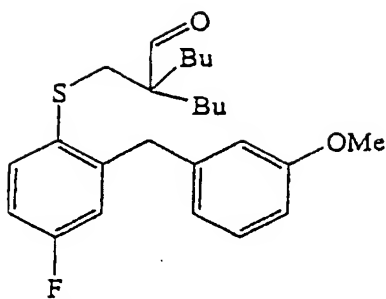
CCCCC(CO)SC1=CC=C(F)C=C1CC2=CC=C(OC)C=C2

【 0 2 9 3 】

— 225 —

【0294】

【化108】



$$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{FS} \quad \text{fw}=416.59$$

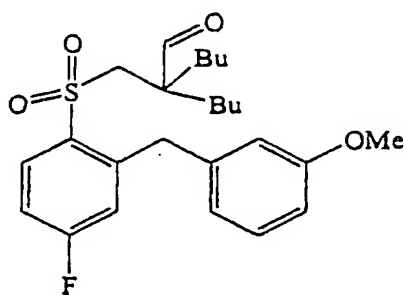
2-リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルコール（143.94グラム／343.8ミリモル）及び CH_2Cl_2 （1.0リットル）を添加し、 0°C に冷却した。ピリジニウムクロクロメート（140.53グラム／651.6ミリモル）を添加した。6時間後、 CH_2Cl_2 を添加した。20分後に混合液を、シリカゲルを通じてろ過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、濃い黄色-赤色のオイル（110.6グラム、収量77%）を得た。 ^1H NMR及びMS [(M+H) $^+$ =417]により所望の構造が確認された。

【0295】

工程6

【0296】

【化109】



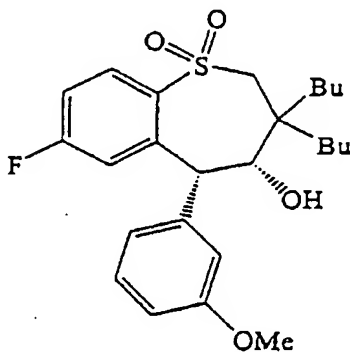
2-リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒具備する。系に窒素を導入した。対応するスルフィド(110.6グラム/265.5ミリモル)及び CH_2Cl_2 (1.0リットル)を添加した。溶液を 0°C に冷却し、3-クロロ過安息香酸(158.21グラム/531.7ミリモル)を一気に添加した。30分後、反応混合液を室温に温めた。3.5時間後、反応混合液を 0°C に冷却し、微細なフリットのある漏斗を通じてろ過した。ろ液を10%水溶液 K_2CO_3 で洗浄した。生成されたエマルジョンをエチルエーテルで抽出した。有機層をまとめ、乾燥(MgSO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(93.2グラム/収量78%)を得た。 ^1H NMRより所望の構造が確認された。

【0297】

工程7

【0298】

【化110】



$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{FS}$ fw=448.59

2-リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、パウダー添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルデヒド(93.2グラム/208ミリモル)及びTHF(1.0リットル)を添加し、混合液を 0°C に冷却した。カリウムt-ブトキシド(23.35グラム/208.1ミリモル)を、添加漏斗を通じて添加した。1時間後、10%水溶液/HCl(1.0リットル)を添加した。1時間後、混合液をエチルエーテルで3回抽出し、乾燥(MgSO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を80/20のヘ

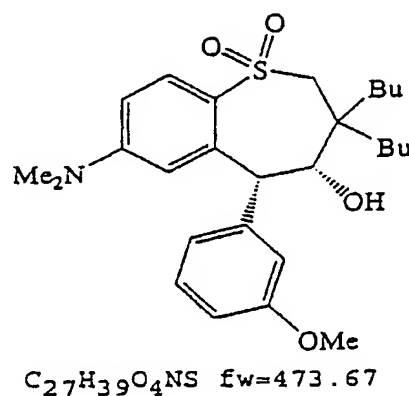
キサン／酢酸エチルからの再結晶によって精製し、白色固体（32.18グラム）を得た。母液を真空下で濃縮し、95／5のトルエン／酢酸エチルから再結晶し、白色固体（33.60グラム／まとめた収量71％）を得た。¹H NMRにより所望の構造が確認された。

【0299】

工程8

【0300】

【化111】



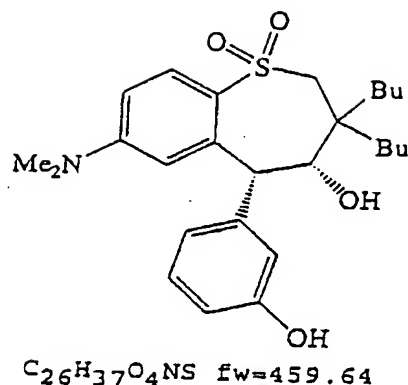
フィッシャーポータボトルは、窒素ライン及び磁気攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するフルオロ化合物（28.1グラム／62.6ミリモル）を添加し、容器を密閉し、 $-78^{\circ}C$ に冷却した。ジメチルアミン（17.1グラム／379ミリモル）を CO_2 ／アセトン浴により凝縮し、反応容器に添加した。混合液を室温に温め、 $60^{\circ}C$ に加熱した。20時間後、反応混合液を冷却し、エチルエーテルに溶解した。エーテル溶液を H_2O 及び飽和水溶性 $NaCl$ で洗浄し、乾燥（ $MgSO_4$ ）し、ろ過し、真空下で濃縮し、白色固体（28.5グラム／収量96％）を得た。¹H NMRにより所望の構造が確認された。

【0301】

工程9

【0302】

【化112】



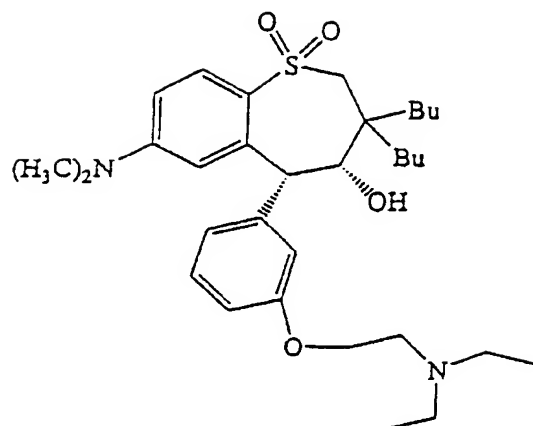
250ミリリットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するメトキシ化合物（6.62グラム／14.0ミリモル）及び $CHCl_3$ （150ミリリットル）を添加した。反応混合液を $-78^{\circ}C$ に冷却し、三臭化ホウ素（10.50グラム／41.9ミリモル）を添加した。混合液を室温に温めた。4時間後、反応混合液を $0^{\circ}C$ に冷却し10%の K_2CO_3 （100ミリリットル）で反応を停止した。10分後、層が分離され、水溶液層をエチルエーテルで2回抽出した。 $CHCl_3$ 及びエーテル抽出液をまとめ、飽和水溶性 $NaCl$ で洗浄し、乾燥（ $MgSO_4$ ）し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物（6.27グラム／収量98%）を得た。 1H NMRにより所望の構造が確認された。

【0303】

工程10

【0304】

【化113】



攪拌棒を具備する250ミリリットルの一口丸底フラスコ中に、2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩（fw172.10グラム/モル）アルドリッチD8, 720-1（2.4ミリモル、4.12グラム）、34ミリリットルの乾燥エーテル、及び、34ミリリットルの1N KOH（水溶液）を導入した。15分間攪拌し、エーテル抽出液で分離し、無水炭酸カリウムで乾燥した。

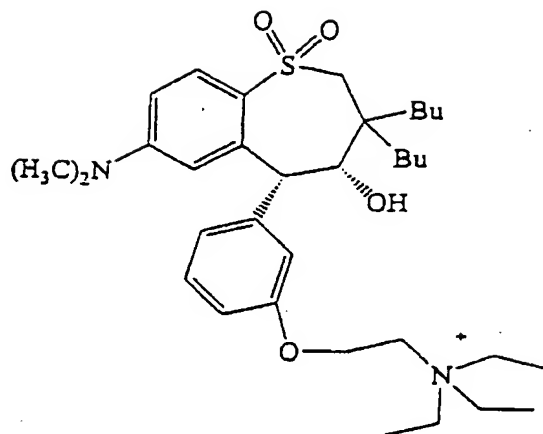
【0305】

攪拌棒を具備する別の2口250ミリリットルの丸底フラスコ中に水素化ナトリウム（鉱油中の60%分散液、100ミリグラム、2.6ミリモル）及び34ミリリットルのDMFを添加した。氷の温度まで冷却した。次に、1.1グラム（2.4ミリモル）のフェノール生成物（前工程）を上述の5ミリリットルのDMF及びエーテル溶液に添加した。3日間40℃で加熱した。TLCによる出発物質を含まない生成物をエーテルで希釈し、1部分の5%NaOHに続いて水及びブラインで抽出した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリー蒸発（1.3グラム）でエーテルを除去することで単離した。生成物は、クロマトグラフィ（5ミリリットル/分で、SiO₂ 99%酢酸エチル/1%NH₄OH）によって更に精製されうる。単離収量0.78グラム（マススペクトル及び¹H NMR）

工程11

【0306】

【化114】



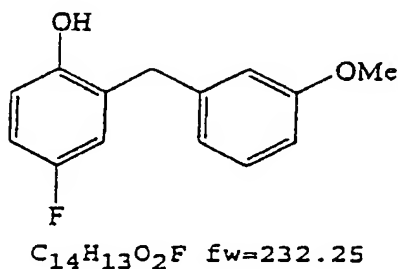
工程10からの生成物（0.57グラム、1.02ミリモルfw558.83グラム／モル）及び1.6グラムのヨードエタン（10.02ミリモル）をフィッシャーポータボトル中の5ミリリットルのアセトニトリル中に導入し、3日間45℃まで加熱した。溶液を乾燥するまで蒸発し、5ミリリットルのクロロホルムに再溶解した。次に、エーテルをクロロホルム溶液に添加し、結果の混合液を冷却した。所望の生成物を沈殿物0.7272グラムとして分離した。（マスペクトルM-1=587.9, H NMR）

例1401

工程1

【0307】

【化115】



12リットルの4口丸底フラスコは、還流コンデンサ、窒素ガスアダプタ、機

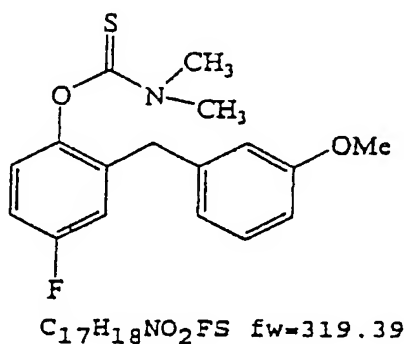
械攪拌棒、及び、添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。トルエン（2.5リットル）中の水素化ナトリウム（126.0グラム／4.988モル）のスラリーを添加し、混合液を6℃に冷却した。トルエン（2.5リットル）中の4-フルオロフェノール（560.5グラム／5.000モル）の溶液を2.5時間にわたって添加漏斗を通じて添加した。反応混合液を加熱し1時間還流（100℃）した。還流したままトルエン（750ミリリットル）中の3-メトキシベンジクロリド（783.0グラム／5.000モル）の溶液を添加漏斗を通じて添加した。還流を15時間行なった後、混合液を室温に冷却し、H₂O（2.5リットル）中に入れた。20分間攪拌した後、層を分離し、有機層をMeOH（2.5リットル）中の水酸化カリウム（720）グラムの溶液で抽出した。MeOH層を20%水溶性水酸化カリウムに添加し、混合液を30分間攪拌した。混合液をトルエンで5回洗浄した。トルエン洗浄を20%水溶性KOHで抽出した。全ての20%水溶性KOH溶液をまとめ、濃HClで酸化した。酸化溶液をエチルエーテルで3回抽出し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をKugerkrohr蒸留によって精製し、透明無色のオイル（449.0グラム／収量39%）を得た。b. p. 120-130℃／50mtorrHg. ¹HNM R及びMS [(M+H)⁺ = 233]により所望の構造が確認された。

【0308】

工程2

【0309】

【化116】



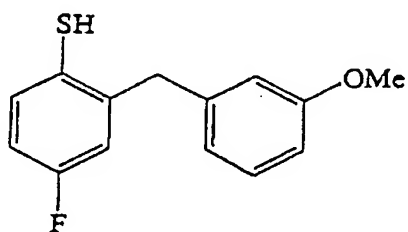
12リットルの3口丸底フラスコは、機械攪拌棒、及び窒素ガスアダプタを具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)-フェノール(455.5グラム/1.961モル)及びジメチルホルムアミドを添加した。溶液を6℃に冷却し、水素化ナトリウム(55.5グラム/2.197モル)を徐々に添加した。室温に温めた後、ジメチルチオカルバモイルクロリド(242.4グラム/1.961モル)を添加した。15時間後、反応混合液をH₂O(4.0リットル)中に流し込み、エチルエーテルで2回抽出した。まとめられた有機層をH₂O及び飽和水溶液NaClで洗浄し、乾燥(MgSO₄)で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(605.3グラム、収量97%)を得た。¹H NMR及びMS [(M+H)⁺=320]により所望の構造が確認された。

【0310】

工程3

【0311】

【化117】



C₁₄H₁₃OS fw=248.32

12リットルの丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、還流コンデンサを具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)-フェニルジメチルチオカルバメート(605.3グラム/1.895モル)及びフェニルエーテル(2.0キログラム)を添加し、溶液を加熱し2時間還流した。混合液を64時間室温で攪拌し、加熱し、2時間還流した。室温に冷却した後、MeOH(2.0リットル)及びTHF(2.0リットル)を添

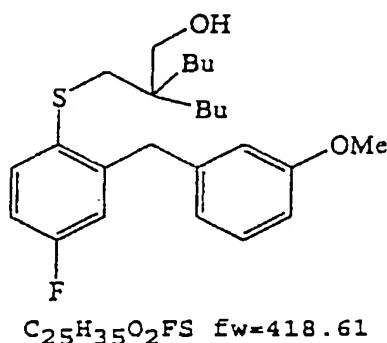
加し、溶液を15時間攪拌した。水酸化カリウム（425.9グラム／7.590モル）を添加し、混合液を加熱し4時間還流した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発することで混合液を濃縮し、エチルエーテル（1.0リットル）中で溶解し、H₂Oで抽出した。水溶液の抽出物をまとめ、濃HClで酸化し、エチルエーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、真空下で濃縮し、琥珀色のオイル（463.0グラム、収量98%）を得た。¹H NMRにより所望の構造が確認された。

【0312】

工程4

【0313】

【化118】



5リットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)チオフェノール（100.0グラム／403.2ミリモル）及び2メトキシエチルエーテル（1.0リットル）を添加し、溶液を0℃に冷却した。水素化ナトリウム（9.68グラム／383.2ミリモル）を徐々に添加し、混合液を室温に温め、2,2-ジブチルプロピレンスルフェート（110.89グラム／443.6ミリモル）を添加し、混合液を64時間攪拌した。溶媒を蒸発することで反応混合液を濃縮し、H₂O中に溶解した。水溶液をエチルエーテルで洗浄し、濃H

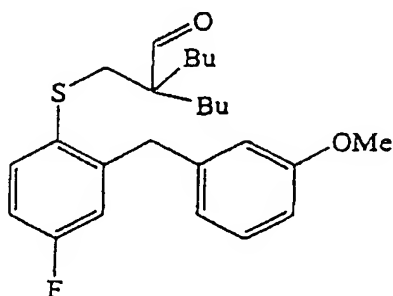
2 SO₄ を添加した。水溶液を加熱し、30分間還流し、室温に冷却し、エチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を乾燥 (Mg SO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮し、琥珀色のオイル (143.94グラム/収量85%) を得た。¹H NMR 及びMS [(M+H)⁺ = 419] により所望の構造が確認された。

【0314】

工程5

【0315】

【化119】



C₂₅H₃₃O₂FS fw=416.59

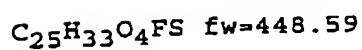
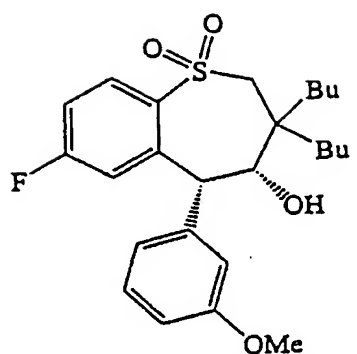
2リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルコール (143.94グラム/343.8ミリモル) 及びCH₂Cl₂ (1.0リットル) を添加し、0℃に冷却した。ピリジニウムクロクロメート (140.53グラム/651.6ミリモル) を添加した。6時間後、CH₂Cl₂ を添加した。20分後に混合液を、シリカゲルを通じてろ過し、CH₂Cl₂ で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、濃い黄色-赤色のオイル (1103.6グラム、収量77%) を得た。¹H NMR 及びMS [(M+H)⁺ = 417] により所望の構造が確認された。

【0316】

工程6

【0317】

【化120】



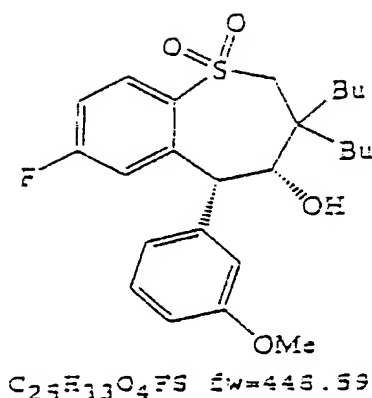
2リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒具備する。系に窒素を導入した。対応するスルフィド（110.6グラム/265.5ミリモル）及び CH_2Cl_2 （1.0リットル）を添加した。溶液を 0°C に冷却し、3-クロロ過安息香酸（158.21グラム/531.7ミリモル）を一気に添加した。30分後、反応混合液を室温に温めた。3.5時間後、反応混合液を 0°C に冷却し、微細なフリットのある漏斗を通じてろ過した。ろ液を10%水溶液 K_2CO_3 で洗浄した。生成されたエマルジョンをエチルエーテルで抽出した。有機層をまとめ、乾燥（ MgSO_4 ）し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物（93.2グラム/収量78%）を得た。 ^1H NMRより所望の構造が確認された。

【0318】

工程7

【0319】

【化121】



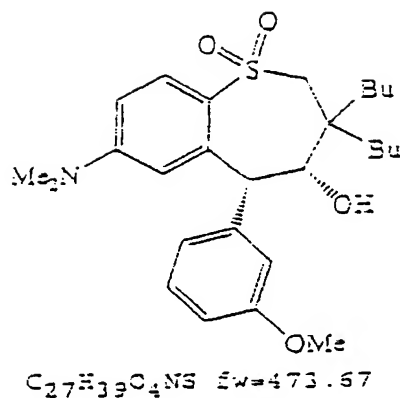
2リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、パウダー添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルデヒド（93.2グラム／208ミリモル）及びTHF（1.0リットル）を添加し、混合液を0℃に冷却した。カリウムターボトキシド（23.35グラム／208.1ミリモル）を、添加漏斗を通じて添加した。1時間後、10%水溶液／HCl（1.0リットル）を添加した。1時間後、混合液をエチルエーテルで3回抽出し、乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を80／20のヘキサン／酢酸エチルからの再結晶によって精製し、白色固体（32.18グラム）を得た。母液を真空下で濃縮し、95／5のトルエン／酢酸エチルから再結晶し、白色固体（33.60グラム／まとめられた収量71%）を得た。¹H NMRにより所望の構造が確認された。

【0320】

工程8

【0321】

【化122】



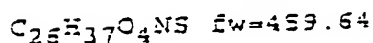
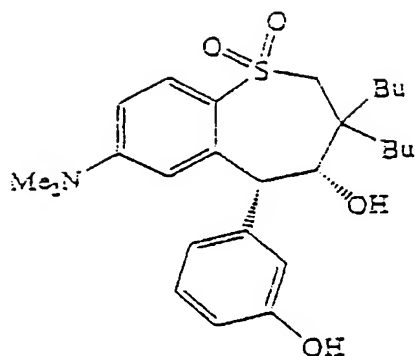
フィッシャーポータボトルは、窒素ライン及び磁気攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するフルオロ化合物（28.1グラム／62.6ミリモル）を添加し、容器を密閉し、 $-78^{\circ}C$ に冷却した。ジメチルアミン（17.1グラム／379ミリモル）を CO_2 ／アセトン浴により凝縮し、反応容器に添加した。混合液を室温に温め、 $60^{\circ}C$ に加熱した。20時間後、反応混合液を冷却し、エチルエーテルで溶解した。エーテル溶液を H_2O 及び飽和水溶性 $NaCl$ で洗浄し、乾燥（ $MgSO_4$ ）し、ろ過し、真空下で濃縮し、白色固体（28.5グラム／収量96%）を得た。 1H NMRにより所望の構造が確認された。

【0322】

工程9

【0323】

【化123】



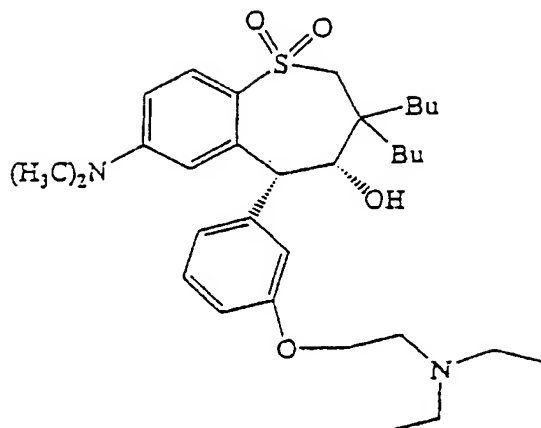
250ミリリットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するメトキシ化合物（6.62グラム／14.0ミリモル）及びCHCl₃（150ミリリットル）を添加した。反応混合液を-78℃に冷却し、三臭化ホウ素（10.50グラム／41.9ミリモル）を添加した。混合液を室温に温めた。4時間後、反応混合液を0℃に冷却し、10%K₂CO₃（100ミリリットル）で反応を停止した。10分後、層が分離され、水溶液層をエチルエーテルで2回抽出した。CHCl₃及びエーテル抽出液をまとめ、飽和水溶性NaClで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物（6.27グラム／収量収量98%）を得た。¹H NMRにより所望の構造が確認された。

【0324】

工程10

【0325】

【化124】



攪拌棒を具備する250ミリリットルの一口丸底フラスコ中に2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (fw 172.10グラム/モル) アルドリッチ D 8, 720-1 (2.4ミリモル, 4.12グラム)、34ミリリットルの乾燥エーテル、及び、34ミリリットルの1NのKOH (水溶液) を導入した。15分間攪拌し、エーテル抽出液で分離し、無水炭酸カリウムで乾燥した。

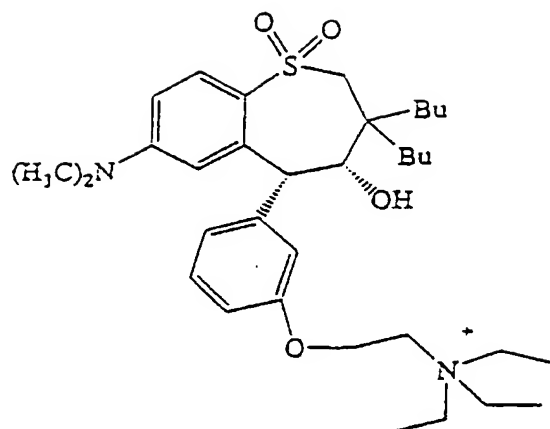
【0326】

攪拌棒を具備する別の2口250ミリリットルの丸底フラスコ中に水素化ナトリウム (鉍油中の60%分散液、100ミリグラム、2.6ミリモル) 及び34ミリリットルのDMFを添加した。氷温度まで冷却した。次に、1.1グラム (2.4ミリモル) のフェノール生成物 (前工程) を上述の5ミリリットルのDMF及びエーテル溶液に添加した。3日間40℃で加熱した。TLCによる出発物質を含まない生成物をエーテルで希釈し、1部分の5%NaOH続いて水及びブラインで抽出した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリー蒸発 (1.3グラム) でエーテルを除去することで単離した。生成物は、クロマトグラフィ (5ミリリットル/分で、シリカ99%酢酸エチル/1%NH4OH) によって更に精製した。単離収量0.78グラム (マスペクトル及び¹H NMR)

工程 11

【0327】

【化125】

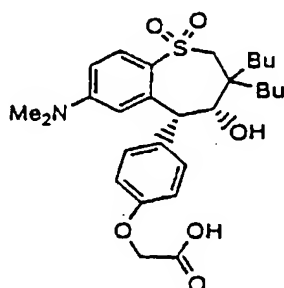


工程10からの生成物（0.57グラム、1.02ミリモルfw558.83グラム／モル）及び1.6グラムのヨードエタン（10.02ミリモル）をフィッシャーポートボトル中の5ミリリットルのアセトニトリル中に導入し、3日間45℃で加熱した。溶液を乾燥するまで蒸発し、5ミリリットルのクロロホルムに再溶解した。次に、エーテルをクロロホルム溶液に添加し、結果の混合液を冷却した。所望の生成物を沈殿物0.7272グラムとして単離した。（マススペクトルM-I=587.9, H NMR）

例1402

【0328】

【化126】



(4R-シス) - 5 - [[5 - [4 - 3, 3 - ジブチルー 7 - (ジメチルアミノ

) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ダイオキシド-
1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシル] ペンチル] チオ] - 1H-テト
ラゾレ-1-酢酸

工程1 4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-フェノー ルの合成

600ミリリットルの乾燥トルエン中の23.66グラムの95%水素化ナ
トリウム(0.94モル)の攪拌溶液に100.0グラムの4-フルオロフェノー
ル(0.89モル)を0℃で添加した。混合液をガス発生が停止するまで90℃
で1時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、400ミリリットルの乾燥トルエン
中の溶液の139.71グラムの3-メトキシベンジルクロリド(0.89モル
)を添加した。24時間還流した後、混合液を室温に冷却し、500ミリリット
ルの水で反応を停止した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、高い真空下で
濃縮した。残留する出発物質を蒸留によって除去した。粗暗赤のオイルをニート
なヘキサンを含む1リットルのシリカゲルの層を通じてろ過し、53.00グラ
ム(25.6%)の生成物を桃色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ
3.79 (s, 3H)、3.90 (s, 2H)、4.58 (s, 1H)、6.7
0-6.74 (m, 1H)、6.79-6.88 (m, 4H)、7.11-7.
16 (m, 2H)

工程2 4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-チオフェ ノールの合成

工程2a チオカルバメートの合成

500ミリリットルの乾燥DMF中の50.00グラム(215.30ミリモ
ル)の4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-フェノールの
攪拌溶液に鉱油中(279.90ミリモル)11.20グラムの60%水素化ナ
トリウム分散液を2℃で添加した。混合液を室温で温め、26.61グラムのジ
メチルチオカルバモイルクロリド(215.30ミリモル)を添加した。反応混
合液を室温で一晩攪拌した。混合液を氷浴中の100ミリリットルの水で反応を
停止した。溶液は500ミリリットルのジエチルエーテルで抽出した。エーテル
溶液を500ミリリットルの水及び500ミリリットルのブラインで洗浄した。

エーテル溶液をMgSO₄で乾燥し、溶媒を除去した。粗生成物を5%酢酸エチル／ヘキサンを使用して500ミリリットルのシリカゲルのプラグを通じてろ過し、48.00グラム(69.8%)の生成物を薄白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.21 (s, 3H)、3.46 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.82 (s, 2H)、6.78–6.86 (m, 3H)、6.90–7.00 (m, 2H)、7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H)

工程2b 4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-チオフェノールへのチオカルバメートの転位及び加水分解

200ミリリットルのジフェニールエーテル中の48.00グラム(150.29ミリモル)のチオカルバメート(工程2aから得た)の攪拌溶液を270℃で一晩還流した。溶液を室温に冷却し、2リットルのヘキサンで1リットルのシリカゲルを通じてろ過し、フェニールエーテルで除去した。転位生成物を5%酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、46.00グラム(95.8%)の生成物を薄黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.02 (s, 3H)、3.10 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、4.07 (s, 2H)、6.82–6.86 (m, 3H)、6.93 (dt, J=8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H)、7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.49 (dd, J=6.0 Hz, 8.7 Hz, 1H)

200ミリリットルのメタノール及び200ミリリットルのTHF中の46.00グラム(144.02ミリモル)の転位生成物(上述)の溶液に17.28グラムのNaOH(432.06ミリモル)を添加した。混合液を窒素下で一晩還流した。溶媒を蒸発し、200ミリリットルの水を添加した。水溶液を200ミリリットルのジエチルエーテルで2回洗浄し、氷浴中に入れた。水溶性混合液を濃HCl溶液でpH6に酸性化した。溶液を300ミリリットルのジエチルエーテルで2回抽出した。エーテル層をまとめ、MgSO₄で乾燥し、溶媒を除去し、27.00グラム(75.5%)の生成物を茶色のオイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.24 (s, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.99 (s, 2H)、6.81–6.87 (m, 4H)、7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.23–7.33 (m, 1H)

工程3 ジブチル環状硫酸塩の合成

工程3a 2, 2-ジブチル-1, 3-プロパンジオールの合成

アセトン/ドライアイス浴中の乾燥THF (700ミリリットル) 中のジブチルマロン酸 (アルドリッチ 150グラム, 0.55モル) の攪拌溶液に、温度を-20℃乃至0℃の間で維持しながらLAH (1M THF) の662ミリリットルを一滴ずつ添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を-20℃に冷却し、40ミリリットルの水、80ミリリットルの10%NaOH及び80ミリリットルの水を一滴ずつ添加した。結果として得た懸濁液をろ過した。ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、98.4グラム (収量95%) のジオールをオイルとして得た。マススペクトルとプロトン及びカーボンNMRスペクトルは、生成物の構造と一致した。

【0329】

工程3b ジブチル環状亜硫酸塩の合成

無水塩化メチレン (500ミリリットル) 中の2, 2-ジブチル-1, 3-プロパンジオール (工程3aから得た103グラム, 0.548モル) の溶液を窒素下で0℃で攪拌した。混合液に塩化チオニル (97.8グラム, 0.82モル) を一滴ずつ添加し、30分以内に添加が完了したとき、5分以内に溶液は黄色、次に、黒に変色した。反応混合液を0℃で3時間攪拌した。GCは、出発物質が残留していないことを示した。混合液を氷水で2回洗浄し、次にブラインで2回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、128グラム (100%) のジブチル環状亜硫酸塩を黒色のオイルとして得た。マススペクトル (MS) は、生成物の構造と一致した。

【0330】

工程3c ジブチル環状硫酸塩へのジブチル環状亜硫酸塩の酸化

600ミリリットルのアセトニトリル及び窒素下で氷浴で冷却した500ミリリットルの水中のジブチル環状亜硫酸塩 (工程3bから得た127.5グラム, 0.54モル) の溶液に塩化ルテニウム (III) (1グラム) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (233グラム, 1.08モル) を添加した。反応を一晩攪拌し、溶液の色が黒に変色した。GCは、出発物質が残留していないことを示した。混合

液を300ミリリットルのエーテルで抽出し、エーテル抽出液をブラインで3回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通した。ろ液を真空下で濃縮し、133グラム(97.8%)のジブチル環状硫酸塩をオイルとして得た。プロトン及びカーボンNMRは、生成物の構造と一致した。

【0331】

工程4 アリール-3-ヒドロキシプロピルスルフィドの合成

270ミリリットル中の27.00グラム(108.73ミリモル)4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)チオフェノールの攪拌溶液に鉍油(108.73ミリモル)中の4.35グラムの60%水素化ナトリウム分散液を0℃で添加した。ガス発生が停止した後、29.94グラム(119.60ミリモル)のジブチル環状硫酸塩(工程3cから得た)を0℃で添加し、10分間攪拌した。混合液を室温まで温め、一晩攪拌した。溶媒を蒸発し200ミリリットルの水を添加した。溶液を200ミリリットルのジエチルエーテルで洗浄し、25ミリリットルの濃硫酸を添加し、2.0M溶液を生成し、一晩還流した。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機溶液をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗アリール-3-ヒドロキシプロピルスルフィドを8%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters, Prep500)を用いて精製し、33.00グラム(72.5%)の生成物を薄茶のオイルとして得た。¹H NMR(CDCl₃) 0.90(t, $J=7.1$ Hz, 6H) 1.14-1.34(m, 12H), 2.82(s, 2H), 3.48(s, 2H), 3.79, (s, 3H), 4.10(s, 2H), 6.77-6.92(m, 4H), 7.09(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.41(dd, $J=8.7$ Hz, 5.7 Hz, 1H)

工程5 エナンチオマーリッチなアリール-3-ヒドロキシプロピルスルホキシドの合成

1リットルの塩化メチレン中の20.00グラム(47.78ミリモル)の3-ヒドロキシプロピルスルフィド(工程4から得た)の攪拌溶液に31.50グラムの96%(1R)-(-)-(8,8-ジクロロ-10-カンファー-スルホニル)オキサジリジン(100.34ミリモル、アルドリッチ)を2℃で添加

した。全てのオキサジリジンが溶解した後、混合液を30℃のフリーザの中に72時間入れた。溶媒を蒸発し、粗固体を1リットルのヘキサンで洗浄した。白色固体をろ別しヘキサン溶液を真空下で濃縮した。粗生成オイルを15%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルカラム (Waters, Prep500) を用いて精製し、19.00グラム (95%) のエナンチオマーリッチなアリールー3-ヒドロキシプロピルスルホキシドを無色のオイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.82-0.98 (m, 6H) 1.16-1.32 (m, 12H), 2.29 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (q, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H)。エナンチオマー過剰を5%エタノール/ヘキサンを溶出液として使用して (R, R) -Whelk-0のカラム上のキラルHPLCによって決定した。78%エナンチオマー過剰と示し、第1の溶出ピークが主な生成物である。

【0332】

工程6 エナンチオマーリッチなアリールー3-プロパナールスルホキシドの合成

200ミリリットルのジメチルスルホキシド中の13.27グラムのトリエチルアミン (131.16ミリモル、アルドリッチ) の攪拌溶液に19.00グラム (43.72ミリモル) の3-ヒドロキシプロピルスルホキシド (工程5から得た) 及び20.96グラムの三酸化硫黄ピリジン (131.16ミリモル、アルドリッチ) を室温で添加した。混合液を室温で48時間攪拌した後、500ミリリットルの水を混合液に添加し、勢いよく攪拌した。混合液を500ミリリットルの酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を分離し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成オイルを15%酢酸エチル/ヘキサンを使用して500ミリリットルのシリカゲルカラム (Waters, Prep500) を通じてろ過し、17.30グラム (91%) のエナンチオマーリッチなアリールー3-ヒドロキシプロピルスルホキシドを明るい橙色のオイルとして得た。

【0333】

【表28】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85-0.95 (m, 6H), 1.11-1.17 (m, 4H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.59-1.76 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.7 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H).

工程7 エナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1-オキシド (4R, 5R) の合成

-15℃の300ミリリットルの乾燥THF中のエナンチオマーリッチなアリアル-3-プロパナルスルホキシド (工程6から得た) の攪拌溶液に窒素下でTHF (1.2等量) 中の48ミリリットルの1.0Mのカリウム α -ブトキシドを添加した。溶液を-15℃で4時間攪拌した。溶液を100ミリリットルの水で反応を停止し、0℃で4ミリリットルの濃HClで中和した。THF層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。エナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1-オキシド (4R, 5R) を15%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィ (Waters, Prep500) によって精製し、13.44グラム (77.7%) の生成物を白色固体として得た。

【0334】

【表29】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87-0.97 (m, 6H), 1.16-1.32 (m, 4H), 1.34-1.48 (m, 4H), 1.50-1.69 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 9.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.7 Hz, 1H).

工程8 エナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1, 1-ダイオキシド (4R, 5R) の合成

150ミリリットルの塩化メチレン中の13.44グラム (31.07ミリモル) のエナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1-オキシド (工程7から得た) の攪拌溶液に9.46グラムの68% m-クロロペルオキシ安息香酸 (37.28ミリモル、Sigma) を0℃で添加した。0℃で2時間攪拌した後、混合液を室温に温め、4時間攪拌した。50ミリリットルの飽和 Na_2SO_3 を混合液の中に添加し、30分間攪拌した。溶液を50ミリリットルの飽和 NaHCO_3 溶液で中和した。塩化メチレン層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮し、13.00グラム (97.5%) のエナンチオマーリッチなテトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ダイオキシド (4R, 5R) を薄黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89-0.95 (m, 6H), 1.09-1.42 (m, 12H), 2.16-2.26 (m, 1H), 3.14 (q, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.54 (dd, $J = 10.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.11 (dd, $J = 8.6$ Hz, 5.9 Hz, 1H)

工程9 エナンチオマーリッチな7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ダイオキシド (4R, 5R) の合成

パール反応器中の73ミリリットルのジメチルアミン (THF中2.0M、146ミリモル) 中の13.00グラム (28.98ミリモル) のエナンチオマー

リッチなテトラヒドベンゾチエピン-1, 1-ダイオキシド (工程8から得た) の溶液に20ミリリットルのジメチルアミンを添加した。混合液を密閉し、110℃で一晩攪拌した。過剰のジメチルアミンを蒸発した。粗生成のオイルを200ミリリットルの酢酸エチルに溶解し、100ミリリットルの水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。20%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルカラム (Waters, Prep500) 上で精製することで12.43グラム (90.5%) の7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ダイオキシド (4R, 5R) を無色固体として得た。

【0335】

【表30】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.37-

0.93 (m, 6H), 1.10-1.63 (m, 12H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.99 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.7$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

生成物は、5%エタノール/ヘキサンを溶出液として使用してキラルパックADカラム上のキラルHPLCによって78%エナンチオマー過剰を有すると決定した。酢酸エチル/ヘキサンからのこの固体の再結晶化は1.70グラムのラセミ生成物を得た。残留する溶液を濃縮し、再結晶化し、9.8グラムの無色固体を得た。この固体のエナンチオマー過剰を5%のエタノール/ヘキサンを溶出液として使用してキラルパックADカラム上のキラルHPLCによって決定した。これは、96%のエナンチオマー過剰を含むと示し、第1の溶出ピークが主な生成物である。

【0336】

工程 10: 5-(4'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (4R, 5R) のジメチル化

-10℃の500mLの塩化メチレン中の47g (99ミリモル) のエナンチ

オマーリッチな（ジメチルアミノ）テトラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシド（工程9で得られた）へ、三臭化ホウ素（297 mL、塩化メチレン中の1 M、297ミリモル）を添加し、生じた溶液を1時間（-5℃から0℃）冷やして攪拌させる、または反応が終了するまで攪拌させた。反応液を-10℃のアセトンドライアイス浴にて冷却し、300 mLの水でゆっくりと停止させた。混合液を10℃へ暖め、さらに300 mLの飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、混合液を中和させた。水溶液層を分離し、300 mLの塩化メチレンで抽出し、まとめた抽出液を200 mLの水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮させた。残留物を500 mLの酢酸エチルに溶解させ、50 mLの氷酢酸で30分間室温で攪拌させた。混合液を200 mLの水で2回、200 mLのブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮させて粗生成の4-ヒドロキシフェニル中間体を得た。固体残留物を塩化メチレンから再結晶させて、37.5 g（82%）の所望の5-（4'-ヒドロキシフェニル）-7-（ジメチルアミノ）テトラヒドロキシベンゾチエピン-1、1-ジオキシドを白色固体として得た。

【0337】

【表31】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84-0.97 (m, 6H), 1.1-1.5 (m, 10H), 1.57-1.72 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 9, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

あるいは、エナンチオリッチな5-（4'-ヒドロキシフェニル）-7-（ジメチルアミノ）テトラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシドを、非エナンチオ選択的合成とそれに続きキラルクロマトグラフィー分離により合成した。アリアル-3-ヒドロキシプロピルスルフィド（工程4にて入手）をm-クロロ過

安息香酸（工程8と同条件下であるが、2, 2棟梁のmCPBA）で酸化させると、ラセミスルホン中間体を得た。そのスルホンを合成手順（工程7及び工程9と同条件下）にて行い、ラセミ5-（4'-ヒドロキシフェニル）-7-（ジメチルアミノ）テトラヒドロキシベンゾチエピン-1、1-ジオキシドを得た。適正なキラルクロマトグラフィー精製により、二つのエナンチオマーを所望のエナンチオリッチな5-（4'-ヒドロキシフェニル）-7-（ジメチルアミノ）テトラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシドへさらに分離した。

【0338】

工程 11：エステル中間体の合成

10 mLのジメチルホルムアミド中の1.0 g（2.18ミリモル）の5-（4'-ヒドロキシフェニル）-7-（ジメチルアミノ）テトラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシド（工程10にて入手）の溶液に、60 mg（2.38ミリモル）の95%の水素化ナトリウムを添加し、10分間攪拌させた。その反応混合液に400 μ L（2.52ミリモル）のベンジル2-ブロモアセテートを添加して、2時間攪拌させた。水を反応混合液に添加し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過及び溶媒を留去させて1.30 g（98%収量）のエステル中間体を得た。

【0339】

【表32】

¹H NMR (CDCl₃) δ

0.88-0.94 (m, 6H), 1.13-1.46 (m, 10H), 1.60-1.64 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 3.00 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 15.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

工程12：酸の合成

40 mLのエタノール中の1.30 g（2.14ミリモル）のエステル中間体

(工程1にて入手)を炭素での10%パラジウムで、水素ガス(40psi)雰囲気下で、3時間載置させた。反応混合液をセライトを用いてろ過し、溶媒を留去させて、白色固体として所望のタイトル化合物を得た。

【0340】

【表33】

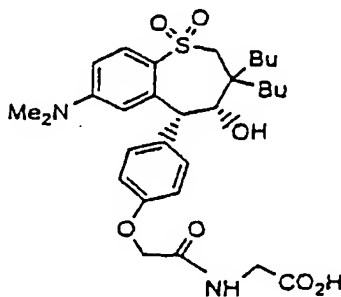
mp 113 - 123 °C; ¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.89-0.94 (m, 6H), 1.19-1.43 (m, 10H), 1.61-1.65 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.02 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H). HRMS. 計算 C₂₂H₂₆N₂O₅S: 518.2576. 結果: 518.2599.

例1403

【0341】

【化127】



(4R-シス) -N- [[4- [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシアセチル] グリシン

工程1: グリシンエステル中間体の合成

100mlアセトン中、6.4g (13.9ミリモル) の5- (4'-ヒドロ

キシフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン - 1, 1 - ジオキシド (例1402, 工程10で入手したもの) および2.9 g (21.0ミリモル) の炭酸カリウムに、3.8 g (21.0ミリモル) のN - (クロロアセチル) グリシンエチルエステルおよび50 mg (0.14ミリモル) のヨウ化テトラブチルアンモニウムを加えた。反応物を2日間還流のために加熱し、周辺温度まで冷却し、20時間攪拌し、ついでエチルアセテートおよび水との間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 下で乾燥し、減圧下で濃縮した。50%エチルアセテート/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー (Waters Prep-500) による精製で白色泡として7.5 g (90%) のグリシンエステル中間体を得た。

【0342】

【表34】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86-0.98 (m, 6H), 1.04-1.56 (m, 13H), 1.58-1.71 (m, 1H), 2.14-2.29 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 3.08 (AB₂, J_{AB} = 15.3 Hz, J = 48.9 Hz, 2H), 4.06-4.19 (m, 6H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

工程2：酸の合成

60 mLのTHFおよび60 mLの水中の7.3 g (12.1ミリモル) の (工程1より入手した) グリシンエステル中間体と1.5 g LiOH·H₂O (36.3ミリモル) の溶液を2時間45℃まで加熱した。これを次いで周辺温度まで冷却し、1NのHClにて酸性化し、エチルアセテートおよび水との間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。エチルアセテートからの再結晶化による精製にて、白色結晶固体として所望の表題化合物5.45 g (78%) を得た。

【0343】

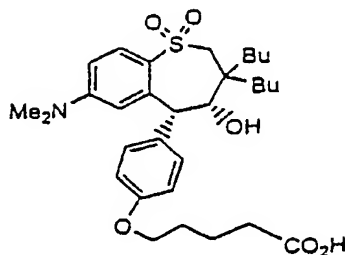
【表35】

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.88-0.98 (m, 6H), 1.06-1.56 (m, 10H), 1.70-1.84 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.11 (AB_q , $J_{\text{AB}} = 15.3$ Hz, $J = 21.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H). HRMS (ES+)

例1404

【0344】

【化128】



(4R-シス) - 5 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] 吉草酸

工程1：エステル中間体の合成

窒素下、25℃で、アセトン (10 mL) 中の5- (4'-ヒドロキシフェニル) - 7- (ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (1.0 g、2.2ミリモル、例1402, 工程10で入手したもの) の溶液を粉末 K_2CO_3 (0.45 g、3.3ミリモル、1.5等量)、ベンジル5-ブロモ吉草酸 (0.88 g、3.3ミリモル、1.5等量) および触媒量のテト

ラー n-ブチルアンモニウムヨード化物 (2 mg) で処理し、得られた溶液を 65 °C にて 24 時間攪拌した。淡い琥珀色のスラリーを 25 °C まで冷却し、真空下にて濃縮して黄色残留物を産出した。フラッシュクロマトグラフィー (2.4 × 30 cm シリカ、20-40% EtOAc / ヘキサン) による精製にて、無着色油としてエステル中間体 (1.2 g、86%) を得た。

【0345】

【表36】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.91 (m, 6H), 1.11-1.47 (br m, 10H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.05 (ABq, *J* = 15.1 Hz, *J* = 47.7 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 C₃₀H₃₁NO₆S: 650.3515. 結果 : 650.3473.

工程2：酸の合成

25 °C で、エタノール (7.5 mL) 中のエステル中間体 (0.99 g、1.5 ミリモル、工程1より入手したもの) の溶液を炭素上の5%パラジウム (0.15 g、10 wt %) にて処理し、ついで水素バルーンを介した H₂ の気圧下 (1 気圧) 攪拌した。4 時間の総反応時間の間 10 分ごとに、水素ガスを 1 分間スラリーを通してバブルした。このスラリーを N₂ の環境下に置き、窒素を 10 分間反応混合液を通してバブルした。混合物液をセライト (Celite (登録商標)) (10 g) のプラグを通してろ過し、減圧下にて濃縮して白色泡を得た。フラッシュクロマトグラフィー (2.6 × 25 cm シリカ、1.5% EtOH / CH₂Cl₂) による精製で、白色泡として所望の表題化合物 (0.54 g、63%) を得た。

【0346】

【表37】

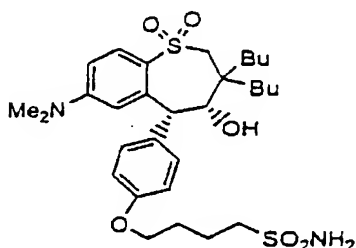
mp: 76-79 °C;

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (m, 6H), 1.10-1.46 (br m, 10H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.05 (ABq, $J = 15.1$ Hz, $J = 49.7$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.9$, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); HRMS. 計算 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}$: 560.3046. 結果: 560.3043.

例1405

【0347】

【化129】



(4R-シス) -4-[4-[3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ-1-ブタンスルホンアミド

工程1: スルホン酸中間体の合成

窒素下25℃で、アセトン(35 mL)中の7.4 g(16.1ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキド(例1402、工程10で入手したもの)の溶液を、粉末炭酸カリウム(3.3 g、24.1ミリモル、1.5等量)および1,4-ブタンスルトン(2.5 mL、24.1ミリモル、1.5等量)にて処理し、攪拌して64時間65℃にて加熱した。均質な混合液を得るまで、この溶液を25℃まで冷却させ、水(50 mL)を加えることで急冷した。透明で無色の

溶液を30分間以上0℃まで冷却した4NのHCl溶液へ滴下して加えた。混合液を4時間激しく攪拌し、ついで周囲の温度まで暖め、さらに16時間攪拌した。得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下にて乾燥させて、白色固体として8.8g(92%)の望ましいスルホン酸を産出した。この白色固体の一部分をCH₃CN/ヘキサンから再結晶し、無色針状結晶体として望ましいスルホン酸を得た。mp 229-236℃(分解)

【0348】

【表38】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.82 (m, 6H), 1.02-1.33 (br m, 10H), 1.59 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.93 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H); 元素分析. 計算 C₁₀H₁₅NO₇S₂: C, 60.48; H, 7.61; N, 2.35. 結果: C, 60.33; H, 7.70; N, 2.42.

工程2: 7-(ジメチルアミノ)-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ-1-ブタンスルホンアミドの合成

10mLのCH₂Cl₂中の1.12g(1.88ミリモル)の(工程1で入手した)スルホン酸の溶液に、785mg(3.77ミリモル)PCl₅を加え、1時間攪拌した。水を加え、混合物を抽出し、ブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残余物に30mLのジオキサン中の0.5M NH₃を加え、16時間攪拌した。沈殿物を濾過し、溶媒を蒸発させた。残余物をMPLC(ヘキサン中33% EtOAc)によって精製し、ベージュ色固体として所望の表題化合物(125mg, 11%)を得た。

【0349】

【表39】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.35-0.93

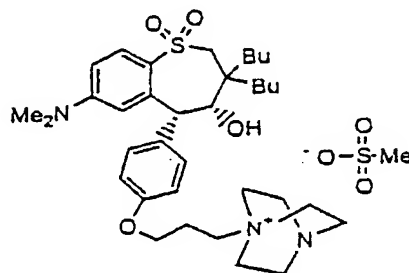
(m, 6H), 1.13-1.59 (m, 10H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.94-2.20 (m, 5H), 2.62 (s, 6H), 2.99 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.08-4.10 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H). HRMS.

計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 595.2876. 結果: 595.2874.

例1406

【0350】

【化130】



(4R-シス)-1-[3-[4-[3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]プロピル]-4-アザ-1-アゾニアビスクロ[2,2,2]オクタン、メタン硫酸(塩)

工程1: ジメシレート中間体の合成

50 mL トリエチルアミンおよび200 mL 塩化メチレン中の5.0 g (65.7ミリモル)の1,3-プロパンジオールの冷却した(-20℃)溶液に、15.8 g (137.9ミリモル)の塩化メタンスルホンルを加えた。混合液を30分間攪拌し、ついで周辺温度まで暖め、エチルアセテートと1NのHClとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、透明な黄色がかった油として13.5 g (89%)のジメシレート

中間体を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.12 (クインテット、 $J=4.5\text{ Hz}$ 、4H)、3.58 (s、6H)、4.38 (t、 $J=5.4\text{ Hz}$)。

【0351】

工程2：プロピルメシレート中間体の合成

50 mLのアセトン中の2.4 g (5.2ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1402, 工程10で入手したもの)および6.0 g (26.1ミリモル)のジメシレート中間体(工程1より入手したもの)に3.6 g (26.1ミリモル)の K_2CO_3 を加えた。反応液を一晩還流のために加熱し、ついで周辺温度まで冷却し、真空下にて濃縮した。残余物をエチルアセテートおよび水間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空下にて濃縮した。36%エチルアセテート/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー(Waters-Prep 500)による精製で、白色泡として2.8 g (90%)のプロピルメシレート中間体を産出した。

【0352】

【表40】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.95 (m, 6H), 1.06-1.52 (m, 10H), 1.57-1.70 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.08 (ABq, $J_{AB} = 15.0\text{ Hz}$, $J = 46.9\text{ Hz}$, 4.09-4.13 (m, 3H), 4.48 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H)。

工程3：第四級塩の合成

20 mL中の1.2 g (2.0ミリモル)のプロピルメシレート中間体(工程2から入手したもの)の溶液に0.3 g (2.9ミリモル)の1,4-ジアザビスクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)を加えた。反応混合液を3時間60℃にて攪拌し、ついで周辺温度まで冷却し、真空下にて濃縮した。塩化メチレ

ン／エチルエーテルでの粉碎による精製で、白色固体として1.3 g (91%)
の所望の表題化合物を得た。mp. (dec) 230-235℃。

【0353】

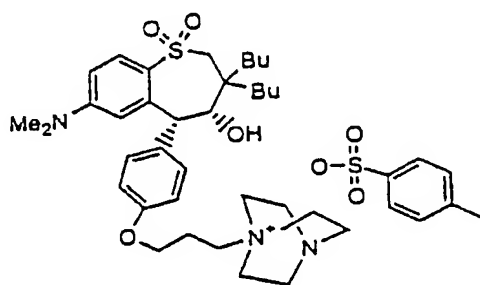
【表41】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86-0.95 (m, 6H), 1.04-1.52 (m, 10H),
1.57-1.70 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 3H), 2.28-2.39 (m,
2H), 2.83 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.09 (ABq, $J_{AB} = 15.6$
Hz, $J = 42.2$ Hz, 2H) 3.22-3.32 (m, 6H), 3.56-3.66 (m,
6H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.06-4.17 9m, 3H), 5.47 (s,
1H), 5.97 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, J
 $= 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J =$
8.9 Hz, 1H). MS (ES+) m/e 612.4. HRMS (ES+) 計算
 $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$: 612.3835. 結果: 612.3840.

例1407

【0354】

【化131】



(4R-シス) - 1 - [3 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ)
) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1
-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] プロピル] - 4-アザ-1-アゾニ
アビシクロ [2, 2, 2] オクタン、4-メチルベンゼンスルホン酸 (塩)

工程1: プロピルトシレート中間体の合成

窒素下25℃で、アセトン (100 mL) 中の5- (4'-ヒドロキシフェニ

ル) -7- (ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (5.0 g、10.9ミリモル、例1402、工程10で入手したもの) を、粉末 K_2CO_3 (3.8 g、27.2ミリモル、2.5等量) および1, 3-プロパンジオールジ-*p*-トシレート (13.0 g、32.6ミリモル、3.0等量) で処理し、得られた混合液を21時間65℃で攪拌した。クリーム着色スラリーを25℃まで冷却し、焼結化ガラス漏斗を通して濾過した。濾過物を濃縮し、残余物をEtOAc (150 mL) に溶解した。有機層を飽和水和 $NaHCO_3$ (2×150 mL) および飽和水和 $NaCl$ (2×150 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、真空下にて濃縮し、淡いオレンジ色油を産生した。フラッシュクロマトグラフィー (4.4×35 cm シリカ、20-30% EtOAc/ヘキサン) による精製で白色泡としてプロピルトシレート中間体 (6.0 g、80%) を産出した。

【0355】

【表42】

1H

NMR ($CDCl_3$) δ 0.91 (m, 6H), 1.11-1.47 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 3.06 (ABq, $J = 15.1$ Hz, $J = 49.0$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

工程2：第四級塩の合成

窒素下25℃にて、アセトニトリル (15 mL) 中のプロピルトシレート中間体 (1.05 g、1.56ミリモル、工程1より入手したもの) の溶液をジアザジシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO、0.26 g、2.34ミリモル、1.5等量) で処理し、6時間50℃にて、ついで14時間25℃にて攪拌した。淡い琥珀色溶液を25℃まで冷却し、減圧下にて濃縮し、琥珀色油を産出した。残余物を最小量の CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、4時間激しく攪拌しな

がら Et₂O (100 mL) にて希釈し、その間に白色固体が沈殿した。この白色固体を回収し (Et₂O 洗浄)、白色非晶質固体として所望の表題化合物 (1.11 g、90%) を得た。mp 136.5–142°C (分解)

【0356】

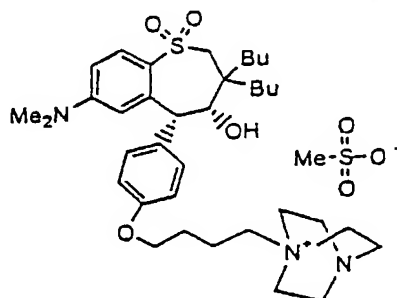
【表43】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (m, 6H), 1.12–1.43 (br m, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 3.07 (ABq, *J* = 15.1 Hz, *J* = 39.5 Hz, 2H), 3.49 (br s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.74 (br s, 6H), 3.96 (br s, 2H), 4.09 (d, *J* = 7:3 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 C₃₅H₅₄N₃O₄S: 612.3835. 結果: 612.3832.

例1408

【0357】

【化132】



(4R-シス) - 1 - [4 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ブチル] - 4-アザ-1-アゾニアビスクロ [2, 2, 2] オクタンメタンスルホン酸 (塩)

工程1：ブチルメシレート中間体の合成

20 mLのアセトン中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(実施例1402、工程10より入手したもの) 1.00 g (2.18ミリモル)、プスルファン2.68 g (10.88ミリモル)、および炭酸カリウム1.50 g (10.88ミリモル)の混合物を一晩還流で攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮し、未精製物を30 mLのエチルアセテートに溶解した。不溶物固体を濾過して除き、濾過液を減圧下にて濃縮した。得られた白色泡をシリカゲルカラムを通してクロマトグラムし、30%エチルアセテート/ヘキサンにて溶出し、白色固体として1.02 g (77%)のブチルメシレート中間体を得た。

【0358】

【表44】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (m, 6H), 1.20-1.67 (m, 12H), 1.98 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.08 (ABq, 2H), 4.05 (t, $J = 5.55$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 6.90$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

工程2：エステル中間体の合成

10 mLのアセトニトリル中の520 mg (0.85ミリモル)ブチルメシレート中間体(工程1で入手したもの)および191 mg (1.71ミリモル)DABCOの溶液を80℃にて4時間攪拌した。反応混合液を減圧下にて濃縮し、白色泡を得た。この泡を粉碎し、エーテルで洗浄した。固体を濾過で取り除き、減圧下にて乾燥し、白色固体として塩化メチレンおよびアセトンからの再結晶による540 mg (88%)の所望の表題化合物を得た。

【0359】

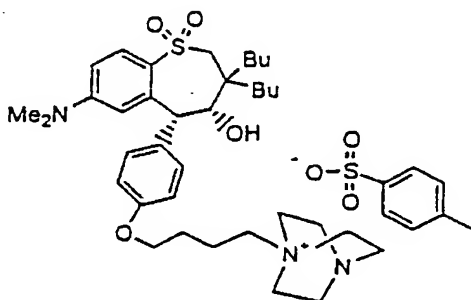
【表45】

mp 243-251 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (m, 6H), 1.14-1.47 (m, 14H), 1.63 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.07 (ABq, 2H), 3.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.60 (m, 8H), 4.08 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

例1409

【0360】

【化133】



(4R-シス) - 1 - [4 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ブチル] - 4-アザ-1-アゾニア
ビシクロ [2, 2, 2] オクタン-4-メチルベンゼンスルホン酸 (塩)

工程1：プロピルトシラート中間体の合成

窒素下25°Cにて、アセトン (100 mL) 中の5- (4'-ヒドロキシフェニル) - 7- (ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (5.0 g、10.9 mmol、例1402、工程10より入手したもの) を、粉末 K_2CO_3 (3.8 g、27.2 mmol、2.5等量) と1, 4-ブタンジオールジ-*p*-トシレート (13.0 g、32.6 mmol、3.0等量) にて処理し、得られた溶液を65°Cにて21時間攪拌した。クリーム着色スラリ

一を25℃まで冷却し、焼結化ガラス漏斗を通して濾過した。濾過液を濃縮し、残余物をEtOAc(150mL)に溶解した。有機層を飽和水溶性NaHCO₃(2×150mL)および飽和水溶性NaCl(2×150mL)で洗浄した。抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下にて濃縮し、淡いオレンジ色油を産生した。フラッシュクロマトグラフィー(4.4×35cmシリカ、20-30% EtOAc/ヘキサン)による精製で白色泡としてプロピルトシレート中間体(6.0g、80%)を得た。

【0361】

【表46】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (m, 6H), 1.10-1.44 (br m, 10H), 1.61 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 3.03 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 46.3 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 4H), 5.44 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.83 (m, 1H).

工程2：第四級塩の合成

窒素下25℃にて、アセトニトリル(100mL)中のプロピルトシレート中間体(5.8g、8.5ミリモル、工程1より入手したもの)の溶液をジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン(DABCO、1.1g、10.1ミリモル、1.2等量)で処理し、6時間45℃にて攪拌した。淡い黄色溶液を25℃まで冷却し、減圧下にて濃縮し、オフホワイトの固体を産出した。残余物を最小量のCH₂Cl₂(5mL)に溶解し、3時間激しく攪拌しながらEt₂O(100mL)にて希釈し、その間に白色固体が沈殿した。この白色固体を回収し、EtOAc/ヘキサンより再結晶し、無色針状結晶体として所望の表題化合物(5.7g、85%)を得た。mp 223-231℃(分解)

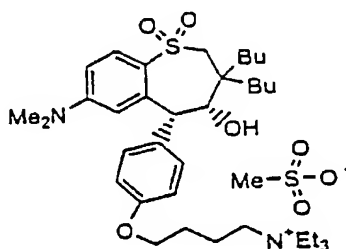
【0362】

【表47】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86 (m, 6H), 1.09-1.43 (br m, 12H), 1.61-1.90 (br m, 5H), 2.13 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 3.03 (ABq, $J = 15.1$ Hz, $J = 30.0$ Hz, 2H), 3.05 (br s, 6H), 3.37 (br s, 6H), 3.89 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); HRMS. 計算 $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 626.3992. 結果: 626.3994. 元素分析. 計算 $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$: C, 64.71; H, 7.96; N, 5.27. 結果: C, 64.36; H, 8.10; N, 5.32.

例1410

【化134】



(4R-シス) - 4 - [4 - [3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] - N, N, N - トリエチル - 1 - ブタンアミニウム

10 mL のアセトニトリル中の 1 g (1.64 ミリモル) のブチルメシラート中間体 (例 1408、工程 1 より入手したもの) および 15 mL のトリエチルアミンの溶液を 2 日間 50 °C で熱した。溶媒を蒸発させ、残余物をエーテルおよびエチルアセテートにて粉砕し、半固体として 500 mg (43 %) の産生物を得た。

【0363】

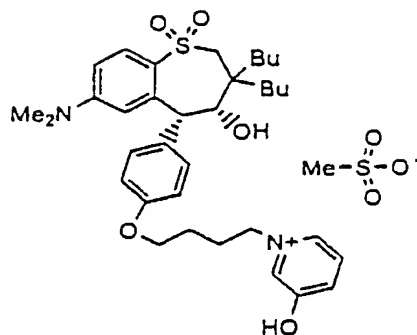
【表48】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.8 (m, 6 H), 1-1.6 (m, 24 H), 2.1 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 2.7 (s, 6 H), 2.9 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.0 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.3 (m, 8 H), 4.0 (m, 4 H), 5.3 (s, 1 H), 5.9 (s, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 6.8 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.4 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.8 (d, $J = 7$ Hz, 1 H). MS m/e 615.

例1411

【0364】

【化135】



(4R-シス) - 1 - [4 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ブチル] - 3-ヒドロキシピリジニウムメタンスルホン酸 (塩)

1 mL のジメチルホルムアミド中の 1 g (1.64 ミリモル) のブチルメシラート中間体 (例 1408、工程 1 より入手したもの) および 234 mg (2.46 ミリモル) の 3-ヒドロキシピリジンの溶液を 70℃ にて 20 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残余物をエーテルおよびエチルアセテートにて粉碎し、半固体として 990 mg (86%) の産生物を産出した。

【0365】

【表49】

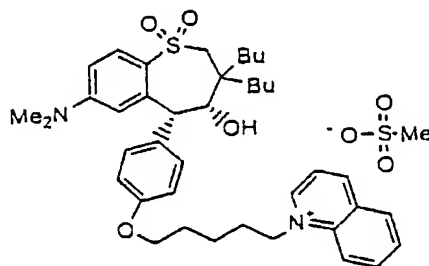
 ^1H NMR (CDCl_3) δ

0.9 (m, 6 H), 1-1.5 (m, 10 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2-2.4 (m, 3 H), 2.9 (s, 6 H), 3.1 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.2 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 4.1 (m, 3 H), 4.7 (m, 2 H), 5.5 (s, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 6.9 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.4 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.7 (m, 1 H), 8.0 (m, 2 H), 8.2 (m, 1 H), 9.1 (s, 1 H). MS m/e 609.

例1412

【0366】

【化136】



(4R-シス) - 1 - [5 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ペンチル] キノリニウムメタンスルホン酸 (塩)

工程1：ペンチルメシレート中間体の合成

22 mLのDMF中の231 mg (5.79ミリモル、60%分散液)のNaHの攪拌溶液に、2.05 g (4.45ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1402、工程10より入手したもの)を加え、得られた溶液を周囲温度にて1時間攪拌した。この混合液に、18.02 g (55.63ミリモル)の1,5-ジオードペンタンを加え、溶液を周囲温度にて一晩攪拌した。DMFを高圧によって取り除き、残余物をエチルアセテートで抽出し、ブラインで洗浄

した。抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した残余物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、ペンチルメシレート中間体を得た。

【0367】

【表50】

¹H NMR (CDCl₃) δ
0.90 (q, 6H), 1.05-2.0 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程2：第四級塩の合成

1. 0 g (1.53ミリモル)のペンチルメシレート中間体(工程1で入手したもの)に3.94 g (30.5ミリモル)のキノリンおよび30 mLのアセトニトリルを加えた。この溶液を窒素下45℃にて10日間加熱した。濃縮した残余物を逆相C18カラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた物質をイオン交換クロマトグラフィーにてそのメシレートアニオンへ交換し、固体として所望の表題化合物を得た。mp 136℃

【0368】

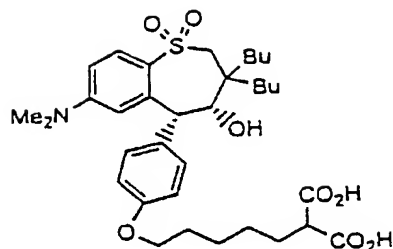
【表51】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (q, 6H), 1.05-2.25 (m, 18H), 2.8 (s, 9H), 3.0 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.28 (t, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.2 (t, 2H), 8.3 (q, 2H), 8.98 (d, 1H), 10.2 (d, 1H). HRMS. 計算 C₄₀H₅₃N₂O₄S: 657.3726.
結果: 657.3736. 元素分析. 計算 C₄₀H₅₃N₂O₄S·CH₃O₃S: C, 65.40; H, 7.50; N, 3.72; S, 8.52. 結果: C, 62.9; H, 7.42; N, 3.56; S, 8.41.

例1413

【0369】

【化137】



(4S-シス) - [5 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ペンチル] プロパン二酸 (塩)

工程1：臭化ペンチル中間体の合成

85 mL DMF中の0.63 g (15.72ミリモル、60%分散液)のNaHの攪拌溶液に、6.0 g (13.1ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (例1402、工程10より入手したもの)を加え、得られた溶液を周囲温度にて1時間攪拌した。この溶液に、37.7 g (163.75ミリモル)の1, 5-ジブromopentanを加え、混合液を周囲温度にて一晩攪拌した。DMFを減圧下にて留去し、残余物をエチレンアセテートにて抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した残余物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、臭化ペンチル中間体を得た。

【0370】

【表52】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90

(q, 6H), 1.05-2.0 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H),
3.0 (q, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H),
5.42 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H),
7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程2：ジベンジルエステル中間体の合成

0℃にて、27 mLのTHF中の59 mg (1.476ミリモル、60%調剤) NaHと9 mLのDMFの混合液に、0.84 g (2.952ミリモル) のジベンジルマロネート (アルドリッチ社製) を加え、得られた溶液を周囲温度にて15分間攪拌した。この溶液に0.5987 g (0.984ミリモル) の臭化ペンチル中間体を加え、混合液を80℃にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残余物を塩化メチレンで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した残余物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ジベンジルエステル中間体を得た。

【0371】

【表53】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-2.0 (m, 19H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (t, 1H), 3.9 (t, 2H), 4.1 (d, 1H), 5.19 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 12H), 7.85 (d, 1H).

工程3：ジアシッドの合成

30 mLのエタノール中の0.539 g (0.664ミリモル) のジベンジルエステル中間体 (工程2で入手したもの) と25 mgの10% Pd/Cの懸濁液を、20 psiの水素ガス下、周囲温度にて2時間攪拌した。結晶を濾過して除き、濾液を濃縮して、固体として所望の表題化合物を得た。

【0372】

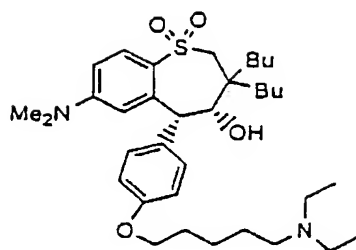
【表54】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.9 (d, 6H), 1.05-2.2 (m, 20H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.85 (d, 1H).
 HRMS. 計算 C₃₄H₄₉NO₈S: 632.3257. 結果: 632.3264.
 元素分析. 計算 C₃₄H₄₉NO₈S: C, 64.63; H, 7.82; N, 2.22; S, 5.08. 結果: C, 63.82; H, 7.89; N, 2.14; S, 4.93.

例1414

【0373】

【化138】



(4R-シス) - 3, 3-ジブチル-5-[4-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]オキシ]フェニル]-7-(ジメチルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-オール 1, 1-ジオキシド

工程1：ヨー化ペンチル中間体の合成

100mLのジメチルホルムアミド中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド(3g、6.53ミリモル、例1402、工程10より入手したもの)に198mg(7.83ミリモル)の95%水酸化ナトリウムを加えた。この混合液を室温にて15分間攪拌し、ジヨードペンタンを加えた。室温にて1時間後、この混合液をエチルアセテートおよび水中に希釈した。水層をエチルアセテートで抽出し、一緒にした有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。残余物をシリカゲル上でクロマトグラムし、ヘキサン/エチルアセテート(1/5)にて溶出し、2.92g(4.46ミリモル)のヨー化ペンチル中間体を得た。

【0374】

【表55】

^1H NMR (CDCl_3)

δ 0.9 (m, 6 H), 1-1.5 (m, 11 H), 1.6 (m, 3 H), 1.8 (m, 4 H), 2.2 (m, 1 H), 2.8 (s, 6 H), 3.0 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.2 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 4.0 (m, 1 H), 4.1 (s, 1 H), 5.5 (s, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 6.9 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.4 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.9 (d, $J = 7$ Hz, 1 H).

工程2：アミンの合成

3 mLのアセトニトリル中の550 mg (0.76ミリモル)のヨー化ペンチル中間体(工程1にて入手したもの)および279 mg (3.81ミリモル)のジエチルアミンの溶液を100℃にて一晩攪拌した。この混合液を減圧下にて濃縮し、黄色がかった褐色の泡を産出した。この泡を10 mLのエチルアセテート中に溶解し、50 mLの飽和炭酸ナトリウム溶液で二回洗浄した。エチルアセテート層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して黄色泡状固体として390 mg (85%)の所望の表題化合物を産出した。

【0375】

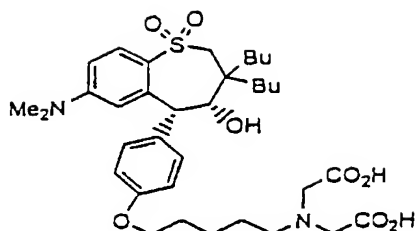
【表56】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (m, 6H), 1.20-1.47 (m, 12H), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 12H), 3.07 (ABq, 2H), 4.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

例1415

【0376】

【化139】



(4R-シス) -N-(カルボキシメチル) -N-[5-[4-[3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]ペンチル]グリシン

工程1：ジエステル中間体の合成

8.6g (14.1ミリモル)の臭化ペンチル中間体(例1413、工程1で入手したもの)、65g (0.35mol)のジエチルアミノジアセテートおよび7.5g (71ミリモル)の無水 Na_2CO_3 の混合液を160℃にて3時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、塩化メチレンにて抽出した。揮発物を減圧下にて留去し、9.6g (95%)のジエステル中間体を得た。 ^1H NMR スペクトルは構造と一致した。MS (M+H) m/e 717。

【0377】

工程2：ジアシッドの合成

THF (75mL) および水 (50mL) 中のジエステル中間体(工程1から入手したもの) および2.7g (64.3ミリモル)の LiOH を40℃にて18時間攪拌した。反応混合液を1% HCl にて酸性化し、ジクロロメタンにて抽出した。残余物をヘキサンで粉砕し、濾過して、固体として8.9g (93%)の所望の表題化合物を得た。mp 148-162℃。

【0378】

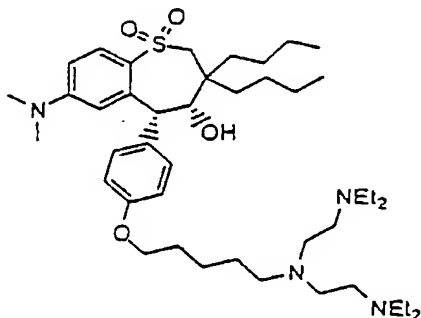
【表57】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 0.92 (t, 6H), 1.1-1.9 (m, 31H), 2.15 (t, 1H), 2.3 (s, 6H), 3.15 (ABq, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.1 (m, 6H), 5.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (d, 1H); MS ($\text{M}+\text{H}$) m/e 661. 元素分析
計算 [$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{S} - 1.5\text{H}_2\text{O}$]: C, 61.11; H, 8.06;
N, 4.07; S, 4.66. 結果: C, 61.00; H, 7.72; N, 3.89; S, 4.47.

例1416

【0379】

【化140】



(4R-シス) - 5 - [4 - [[5 - [ビス [2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] ペンチル] オキシ] フェニル] - 3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエピン - 4 - オール 1, 1 - ジオキシド

N, N, N', N' - テトラエチルジエチレントリアミン中の1 g のヨー化ペンチル中間体 (1.53 ミリモル、例1414、工程1より入手したもの) の溶液を80℃にて4時間加熱した。この混合液をエチレンアセテートおよび飽和NaHCO₃に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、マグネシウム上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。残余物を逆相カラムクロマトグラフィーにて精製した。産生物を含む画分を減圧下にて濃縮し、エチルアセテートに溶解し、飽和NaHCO₃にて洗浄した。残余物を乾燥させ、減圧下で濃縮し、濃油として840 mg (74%) の所望の表題化合物を産出した。

【0380】

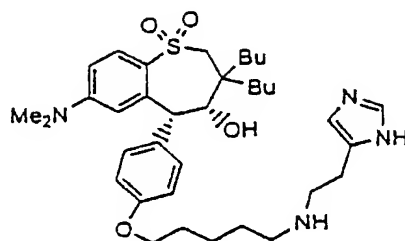
【表58】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.8 (m, 6 H), 1-1.6 (m, 28 H), 1.8 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 2.5 (m, 18 H), 2.7 (s, 6 H), 2.9 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.1 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 4.0 (m, 1 H), 4.1 (s, 1 H), 5.4 (s, 1 H), 6.0 (s, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 6.9 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.4 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.8 (d, $J = 7$ Hz, 1 H). MS (M+H) m/e 743.

例1417

【0381】

【化141】



(4R-シス) - 3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-[4-[[5-[[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミノ]ペンチル]オキシ]フェニル]-1-ベンゾチエピン-4-オール 1, 1-ジオキシ

1 g のヨー化ペンチル中間体 (1.53 ミリモル、例1414, 工程1より入手したもの) および 3.4 g (30.6 ミリモル) のヒスタミンの溶液を 50°C にて 17 時間加熱した。混合液をエチルアセテートおよび飽和 NaHCO_3 に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空下にて濃縮した。残余物をエーテルで粉碎し、半固体として 588 mg (60%) の所望の表題化合物を産出した。

【0382】

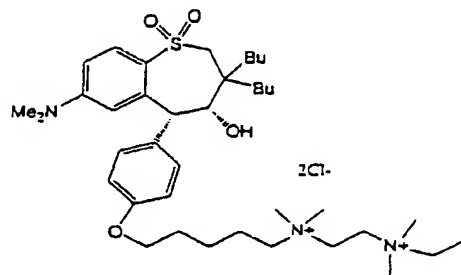
【表59】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9 (m, 6 H), 1-1.7 (m, 14 H), 1.9 (m, 3 H), 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 2.8 (s, 6 H), 3.0 (m, 3 H), 3.2 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 4.1 (m, 3 H), 5.5 (s, 1 H), 6.0 (s, 1 H), 6.5 (m, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 6.9 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.4 (m, 3 H), 7.9 (d, $J = 8$ Hz, 1 H). MS ($M+H$) m/e 639.

例1418

【0383】

【化142】



(4R-シス) -N-[5-[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ペンチル] -N'-エチル-N, N, N'-テトラメチル-1, 2-エタンジアニウムジクロライド

工程1：臭化ペンチル中間体の合成

30 mLのDMF中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (1.680 g、3.66ミリモル、例1402、工程10より入手したもの) と水酸化ナトリウム (0.250 g、6.25ミリモル) の混合液を窒素下、100 mLの乾燥丸底フラスコ内で攪拌した。この溶液に、1, 5-ジブロモペンタン (6.0 mL/4.0ミリモル) を加え、得られた混合液を18時間攪拌した。この反応物をブ

ライン (100 mL) および H_2O (20 mL) で希釈し、混合液を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層をまとめ、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過して減圧下にて濃縮した。20% EtOAc/ヘキサンで溶出したシリカゲルを通した濾過、および減圧下で蒸発による精製で、白色泡状固体として臭化ペンチル中間体 (1.783 g、80%) を得た。

【0384】

【表60】

1H NMR ($CDCl_3$) δ

0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.56 (m, 10H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.78-2.03 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.05 (ABq, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.88 (d, 1H).

工程2：モノ第四級塩の合成

30 mLのアセトニトリル中の臭化ペンチル中間体 (0.853 g、1.40ミリモル、工程1にて入手したもの)、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (1.0 mL/6.62ミリモル) の混合液を40℃にて12時間攪拌し、反応混合液を減圧下にて濃縮し、オフホワイトの泡状固体 (1.052 g) を得た。未精製産生物をアセトニトリル (1.5 mL) に溶解し、エチルエーテルで粉砕した。溶媒をデカントし、粘着性固体を産出した。この粉砕方法を2回繰り返し、得られた粘着性固体を減圧下にて濃縮し、オフホワイト泡状固体としてモノ第四級塩 (0.951 g、94%) を得た。

【0385】

【表61】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81

(t, 6H), 0.96-1.64 (m, 13H), 1.62-1.85 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.67 (t, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.98 (ABq, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.01 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.77 (d, 1H).

工程3：ジ第四級塩の合成

モノー第四級塩 (0.933 g、1.29ミリモル、工程2から入手したもの)、ヨードエタン (0.300 mL / 3.75ミリモル) およびアセトニトリル (30.0 mL) を4 oz フィッシャーポーター瓶中で混合した。この反応容器を窒素で浄化し、密封し、磁気スターラーを装着し、50℃まで加熱した。24時間後、反応混合液を周辺温度まで冷却し、減圧下にて濃縮し、黄色泡状固体 (1.166 g) を得た。この固体を塩化メチレン / アセトニトリルに溶解し、エチルエーテルで沈殿させた。0℃まで一晩冷却した後、えられた固体を濾過し、エチルエーテルで洗浄して減圧下にて濃縮し、オフホワイト固体としてジ第四級塩 (1.046 g、92%) を産出した。

【0386】

【表62】

¹H NMR (CD₃OD) δ 0.59 (t, 6H), 0.70-1.10 (m, 9H), 1.16 (t, 3H), 1.22-1.80 (m, 9H), 2.42 (s, 6H), 2.78 (d, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.02 (s, 6H), 3.22-3.37 (m, 4H), 3.63-3.78 (m, 4H), 3.80 (s, 4H), 4.93 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H), 6.61 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.40 (d, 1H).

工程4：第四級二塩化物塩の合成

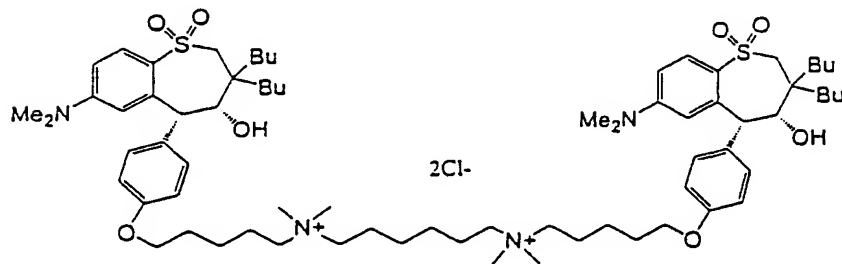
ヨー化臭化塩 (工程3から入手したもの) を、Biorad AG 2X8樹脂を用い、70% H₂O / アセトニトリルで溶出することでその相当する二塩化物へ変換し、白色泡状固体として、所望の表題化合物 (0.746 g、84%)

を得た。mp 193.0–197.0°C ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.59 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H)、0.70–1.12 (m, 9H)、1.16 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)、1.24–1.90 (m, 9H)、2.50 (s, 6H)、2.78 (s, 2H)、3.08 (s, 6H)、3.11 (s, 6H)、3.24–3.50 (m, 4H)、3.68 (s, 2H)、3.81 (s, 2H)、4.16 (s, 4H)、5.02 (s, 1H)、5.72 (s, 1H)、6.19 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、6.61 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H)、7.10 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H)、7.46 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H)、HRMS。計算値 $\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$: 708.4541。結果 : 708.4598。

例1419

【0387】

【化143】



[4R-[4a、5a(4R*、5R*)]]-N,N'-ビス[5-[4-[3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]ペンチル]-N,N,N',N'-テトラメチル-1,6-ヘキサンジアミニウムジクロライド

5 mLのアセトニトリル中、臭化ペンチル中間体(1.002 g、1.64ミリモル、例1418、工程1から入手したもの)およびN,N,N',N'-テトラメチル-1,6-ヘキサンジアミン(0.100 g、0.580ミリモル)

を4オンスのフィッシャーポーター瓶中に載置した。反応容器を窒素で浄化し、密封し、磁気スターラーを装備し、50℃まで熱し、15時間後、反応混合液を周辺温度まで冷却し、真空下にて濃縮し、オフホワイト泡状固体(1.141g)を得た。この固体をアセトニトリル中に溶解し、エチルエーテルにて沈殿した。0℃まで冷却後、溶媒をデカントし、粘着性オフホワイト固体を産出した。この粉碎方法を繰り返し、得られた粘着性固体を減圧下にて濃縮し、オフホワイト泡状固体として望ましいジブロミド塩(0.843g、定量可能)を得た。

【0388】

【表63】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85 (m, 12H), 1.01-1.70 (m, 30H), 1.76-2.08 (m, 12H), 2.18 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.79 (s, 12H), 3.03 (ABq, 4H), 3.35 (s, 12H), 3.52 (br s, 6H), 3.72 (br s, 4H), 3.97 (br s, 4H), 4.08 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

ジブロミド塩を、Biorad AG 2X8樹脂を用い、70% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ にて溶出してその相当するジクロリド塩に変換し、白色泡状固体として所望の表題化合物(0.676g、86%)を得た。mp 178.0-182.0℃

【0389】

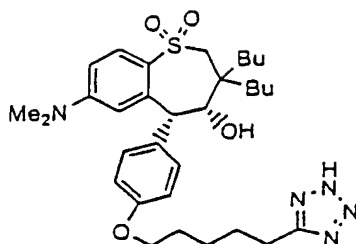
【表64】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.80-0.90 (m, 12H), 1.01-1.70 (m, 30H), 1.75-2.06 (m, 12H), 2.16 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.79 (s, 12H), 3.03 (ABq, 4H), 3.33 (s, 12H), 3.49 (br s, 6H), 3.70 (br s, 4H), 3.96 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 4.08 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.986 (s, 1H), 5.993 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). HRMS. 計算 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 614.4118. 結果: 614.4148.

例1420

【0390】

【化144】



(4R-シス) - 3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-[4-[[5-(1H-テトラゾール-5-イル)ペンチル]オキシ]フェニル]-1-ベンゾチエピン-4-オール 1, 1-ジオキシド

工程1：臭化ペンチル中間体の合成

150 mLのDMF中の1.01 g (25.4ミリモル、60%油分散)の攪拌懸濁液へ、分割して9.0 g (19.5ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド(例1402、工程10より入手したもの)を加えた。30分後、反応液を水浴(15℃)中で冷却し、4.48 g (195ミリモル)の1, 5-ジブチルプロパンを加えた。反応液を周囲温度で1.5時間攪拌し、50 mLの飽和NH₄Clにて急冷した。反応液をエチルアセテートにて希釈し、水、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮した。25%エチルアセテート/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー(Water-Prep 500)による精製で、無色泡として10.17 g (85%)の臭化ペンチル中間体を産出した。mp 65-70℃。

【0391】

【表65】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-0.98 (m, 6H), 1.04-1.52 (m, 10H), 1.58-1.65 (m, 3H), 1.82 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.12-2.26 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 3.06 (AB_q , $J_{\text{AB}} = 15.2, 45.3$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

工程2：ペンチルニトリル中間体の合成

1 mLのDMSO中の378 mg (0.621ミリモル)の臭化ペンチル中間体(工程1より入手したもの)の攪拌溶液に37 mg (0.745ミリモル)のシアン化ナトリウムを加えた。この反応液を周辺温度にて16時間攪拌した。反応液を窒素蒸気下で濃縮し、残余物をエチルアセテートおよび水間に分配した。有機層を塩水にて洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮し、無色泡として278 mg (93% RPHPLC精製、ca. 75%)のペンチルニトリル中間体を精製した。

【0392】

【表66】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.96 (m, 6H), 1.02-1.21 (m, 1H), 1.21-1.52 (m, 19H), 1.58-1.92 (m, 7H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.08 (AB_q , 15.0, 47.5 Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). MS (ES, $\text{M}+\text{H}$) m/e 555.

工程3：テトラゾールの合成

5 mLのトルエン中の275 mg (0.5ミリモル)のニトリル中間体(工程2から入手したもの)および666 mg (3.23ミリモル)のアジドトリメチ

ルスズの溶液を60時間80℃まで加熱しながら攪拌した。反応液を窒素蒸気下濃縮する。60%水/アセトニトリルを用いた逆相クロマトグラフィー (Waters-Delta prep) による精製により、無色泡として226mgの所望の表題化合物 (75%) を産出した。mp 80-85℃。

【0393】

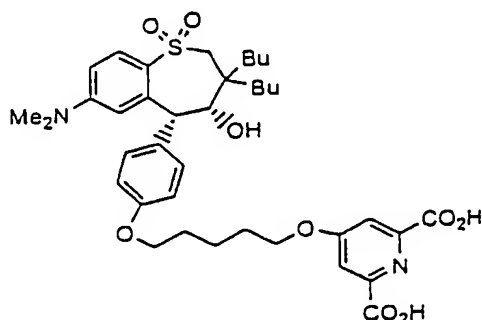
【表67】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83-0.95 (m, 6H), 1.30-1.52 (m, 10H), 1.52-1.73 (m, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 3.02-3.22 (m, 4H), 3.92-4.06 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.7, 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). HRMS 計算 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 598.3427. 結果: 598.3443.

例 1421

【0394】

【化145】



(4R-シス) - 4 - [[5 - [4 - [3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシー - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] フェニル] オキシ] - 2, 6 - ピリジンカルボン酸

工程 1 : ペンチルブロミド中間体の合成

85 mLのDMF中の0.63 g (15.72ミリモル、60%分散液)の水素化ナトリウムの溶液に、6.0 g (13.1ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1402、工程10にて入手)を添加し、生じた溶液を室温で1時間攪拌させた。その溶液に、37.7 g (163.75ミリモル)の1,5-ジブロモペンタンを添加し、室温で攪拌させた。DMFを真空化で留去し、残留物を酢酸エチルで抽出して、ブラインで洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮させた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ペンチルブロミド中間体を得た。

【0395】

【表68】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-2.0 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程 2 : ケリダミック酸(chelidamic acid)のエステル化

100 mLのDMF中の10 g (54.6ミリモル)のケリダミック酸と、23.0 g (120.12ミリモル)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と、1.33 g (10.8ミリモル)の4-ジメチルアミノピリジンと、12.4 mL (120.12ミリモル)のベンジルアルコールとからなる溶液を、窒素雰囲気下で一晩室温で攪拌させた。DMFを真空下で留去し、残留物を塩化エチレンで抽出し、5%の炭酸水素ナトリウム、5%の酢酸、水及びブラインで洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジベンジルケリダミック

エステルを得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.4 (s, 4H)、7.4 (m, 12H)。

【0396】

工程 3：ピリジニルベンジルエステル中間体の合成

17.5 mLのDMF中の79 mg (1.972ミリモル、60%の分散液)の水素化ナトリウムと0.716 g (1.972ミリモル)のジベンジルケリダミックエステル(工程2にて入手)の溶液を、1時間室温で攪拌させた。その溶液に、1.0 g (1.643ミリモル)のペンチルブロミド中間体を添加し、その混合液を窒素雰囲気下で一晩、40℃にて攪拌させた。DMFを真空下で留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。その抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピリジニルジベンジルエステル中間体を得た。

【0397】

【表69】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (q, 6H), 1.05+2.0 (m, 19H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.4 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 12H), 7.78 (s, 2H), 7.9 (d, 1H)。

工程 4：ピリジニルジアシッドの合成

35 mLのエタノールと5 mLのTHF中の0.8813 g (0.99モル)のジベンジルエステル(工程3にて入手)と40 mgの10%Pd/Cの懸濁液を、20 psiの水素ガス下にて、2時間室温で激しく攪拌した。触媒をろ過し、そのろ液を濃縮して、固体の所望のタイトル化合物を得た。

【0398】

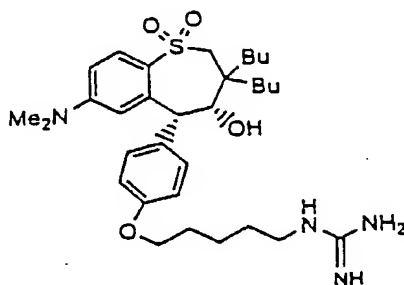
【表70】

$^1\text{H NMR}$ (THF- d_8) 0.95 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 15H), 1.9 (m, 4H), 2.22 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 2H). HRMS. 計算 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: 711.3315. : 711.3322. 元素分析. 計算 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C, 64.20; H, 7.09; N, 3.94; S, 4.51. 結果: C, 62.34; H, 6.97; N, 4.01; S, 4.48.

例 1422

【0399】

【化146】



(4R-シス) - [5 - [4 - [3, 3-ジブチル-7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4 - ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1 - ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ペンチル] グアニジン

工程 1 : ペンチルアジド中間体の合成

0.75 mL の DMSO 中の 200 mg (0.238 ミリモル) のペンチルブロミド中間体 (例 1420 の工程 1 にて入手) の攪拌溶液に、32 mg (0.493 ミリモル) のアジ化ナトリウム及び触媒量のヨウ化ナトリウムを添加した。反応液を室温で 64 時間攪拌した。反応液を窒素スチーム下で濃縮し、残留物を酢酸エチルと水中で分離させた。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム

で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、無色泡状の155mgのペンチルアジド中間体を得た(92%のRPHPLC純度で約76%の収量)。サンプルはさらに精製せずに利用した。

【0400】

【表71】

mp 45-50 °C; ¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.83-0.93 (m, 6H), 1.03-1.48 (m, 10H), 1.54-1.74 (m, 5H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 3.06 (AB_q, J_{AB} = 15.0, 48.0 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H). MS (FAB, M+H) m/e 571.

工程 2: ペンチルアミン中間体の合成

75mLのエタノール中の0.67g(1.17ミリモル)のアジド中間体(工程1にて入手)の溶液に、炭素の10%パラジウムの0.10gを添加し、室温で49psiの水素ガス下にて、3.5時間振とうさせた。反応液をセライトを利用してろ過し、真空下で濃縮して0.62gのオフホワイトの泡状のペンチルアミン中間体を得た(86%のRPHPLC純度で、約84%の収量)。サンプルはさらに精製せずに利用した。

【0401】

【表72】

mp 70-85 °C; ^1H NMR

(CDCl_3) δ 0.86-0.96 (m, 6H), 1.06-1.75 (m, 15H), 1.79-1.93 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.96-3.20 (m, 4H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). MS (ES, M^+H) m/e 545.

工程 3 : キアニジンの合成

1, 5 mLのDMF中の258 mg (0.474ミリモル)のペンチルアミノ中間体(工程2にて入手)と81 mg (0.551モル)の1H-パラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩の攪拌溶液に、71 mg (0.551ミリモル)のジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応液を室温で16時間攪拌した。逆相クロマトグラフィー(ウォーターズ-デルタprep)により、60%水/アセトニトリルを利用して精製させると、120 mg (43%収量)の所望のタイトル化合物を無色泡状固体として得た。

【0402】

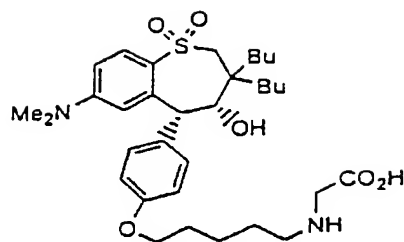
【表73】

mp 67.0-72.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89-0.93 (m, 6H), 1.05-1.17 (m, 1H), 1.26-1.90 (m, 16H), 2.07-2.24 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.99-3.19 (m, 4H), 3.98 (br s, 2H), 4.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.1, 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). HRMS. 計算 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 586.3552.

結果 (M^+H): 587.3620.例 1423

【0403】

【化147】



(4R-シス) - N - [5 - [4 - [3, 3-ジブチル-7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ペンチル] グリシン

工程 1 : ペンチルアジド中間体の合成

ジメチルスルホキシド (20 mL) 中のペンチルブロミドチュ環体 (400 mg, 0.657ミリモル、例1420の工程1にて入手) の溶液に、アジ化ナトリウム (47 mg, 0.723ミリモル、1.1当量) を添加し、生じた透明な溶液を23℃で16時間攪拌した。反応溶液を100 mLのエチルアセテートで希釈し、水 (2 x 100 mL) とブライン (1 x 100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) させ、真空下で濃縮すると、黄色の390 mg (定量) のペンチルアジド中間体を得た。

【0404】

【表74】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82-0.90 (m, 7H), 1.05-1.56 (m, 12H), 1.59-1.71 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 4H), 2.20 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.82 (s, 6H), 3.08 (q, 2H), 3.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.91 (br s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (ABq, 4H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

工程 2 : アミノエステル中間体の合成

エタノール (15 mL) 中のペンチルアジド中間体 (390 mg、0.684 ミリモル、工程1にて入手) と100 mgの炭素のパラジウムの懸濁液を、水素ガス (48 psi) の雰囲気下で4.5時間激しく攪拌させた。エタノール懸濁液をセライトを利用してろ過し、真空下で濃縮して黄色のオイルを得た。そのオイルを直ぐにアセトニトリル (15 mL) で希釈し、その後トリエチルアミン (0.156 g、1.54 ミリモル、2.25 当量) とブromo酢酸ベンジルエステル (0.212 g、0.925 ミリモル) を添加した。反応液を48時間23℃で攪拌させた。反応液を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、水 (2 x 20 mL) とブライン (1 x 20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で乾燥させて420 mg (89%の収量) アミノエステル中間体を黄色のオイルとして得た。

【0405】

【表75】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.82-0.90 (m, 6H), 1.05-1.56 (m, 14H), 1.58-1.71 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 4H), 2.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 2.795 (s, 6H), 3.08 (q, 2H), 3.68-3.85 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.147 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.98 (d, J = 7.58, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 5H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/e 693.

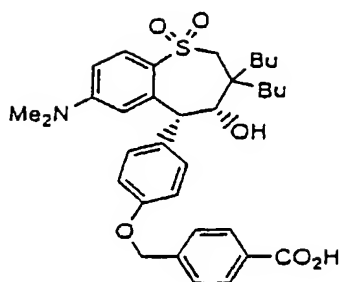
工程 3 : 酸の合成

エタノール (15 mL) 中のベンジルエステル中間体 (0.420 g、0.61 ミリモル、工程2にて入手) と100 mgの炭素のパラジウムを懸濁液を、水素ガス (48 psi) に雰囲気下で16時間激しく攪拌した。その懸濁液をセライトでろ過し、真空下で濃縮して、0.330 gの黄色の半固体を得た。その材料をジエチルエーテルでつぶし、残存した半固体を真空下で乾燥させて0.19 g (52%の収量) の所望のタイトル化合物を黄色の半固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 (br s, 7H)、1.0-1.72 (m, 18H)、1.79 (br s, 2H)、1.98 (s, 2H)、2.09-2.24 (m, 2H)、2.78 (s, 6H)、2.99 (q, 2H)、3.96 (bs, 2H)、4.08 (s, 1H)、5.46 (s, 1H)、5.97 (s, 1H)、6.40-6.49 (m, 1H)、7.14 (ABq, 4H)、7.85 (t, J = 7.93 Hz, 1H)。MS (ES) m/e 603

例 1424

【0406】

【化148】



(4R - シス) - 4 - [[4 - [3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] メチル] 安息香酸

工程 1 : ベンゾエート中間体の合成

10 mL のジメチルホルムアミド中の 0.53 g (1.15 ミリモル) の 5 - (4' - ヒドロキシフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) テトラヒドロキシベンゾチエピン - 1, 1 - ジオキシド (例 1402 の工程 10 にて入手) の溶液に、35 mg (1.39 ミリモル) の 95% 水素化ナトリウムを添加し、10 分間攪拌した。その反応混合液に、525 mg (2.29 ミリモル) の 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチルを添加し、16 時間攪拌した。その反応混合液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、溶媒を留去させて 0.51 g (収量 73%) のベンゾエート中間体を得た。

【0407】

【表 76】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.96 (m, 6H), 1.14-1.47 (m, 10H), 1.60-1.64 (m, 1H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.99 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

工程 2 : 酸の合成

16 mLのTHF中の0.51 g (0.84ミリモル)のベンゾエート中間体(工程1にて入手)と325 mg (2.53ミリモル)の $\text{KOSi}(\text{CH}_3)_3$ (アルドリッチ社製)の溶液を3.5時間攪拌させた。THFを蒸発させ、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を留去させて、白色固体の0.30 g (収量60%)の所望のタイトル化合物を得た。

【0408】

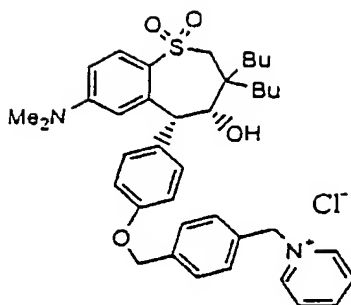
【表77】

mp 156 - 159 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89-0.94 (m, 6H), 1.24-1.43 (m, 10H), 1.62-1.66 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.02 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). HRMS. 計算 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{S}$: 594.2889. 結果: 594.2913.

例 1425

【0409】

【化149】



(4R-シス) - 1 - [[4 - [4 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] メチル] フェニル] メチルーピリジニウムクロリド

工程 1 : クロロベンジル中間体の合成

窒素下の25℃で、アセトン(100 mL)中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド(5.0 g、10.9ミリモル、例1402の工程10にて入手)の溶液を、粉末K₂CO₃(2.3 g、16.3ミリモル、1.5当量)とα、α'-ジクロロ-p-キシレン(6.7 g、38.1ミリモル、3.5当量)とで処理し、生じた溶液を48時間65℃で攪拌させた。反応混合液を25℃へ冷却し、オリジナル体積の1/5へ濃縮した。残留物を酢酸エチル(150 mL)に溶解させ、水(2 x 150 mL)で洗浄した。水溶液層を酢酸エチル(2 x 150 mL)で抽出し、まとめた有機層を飽和水溶性NaCl(2 x 150 mL)で洗浄し、真空下で濃縮させて黄色のオイルを得た。フラッシュクロマトグラフィー(5.4 x 45 cmのシリカゲル、25から40%の酢酸エチル/ヘキサン)による精製により、クロロベンジル中間体を得た(4.7 g、収量72%)。

【0410】

【表78】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.89-0.94 (m, 6H), 1.12-1.48 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.05 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 50.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

工程 2 : 四級塩の合成

窒素下の25℃で、アセトニトリル(5 mL)中のクロロベンジル中間体(1.0 g、1.7ミリモル、工程1にて入手)の溶液を、ピリジン(5 mL)で処理し、35℃で36時間攪拌した。薄琥珀色の溶液を25℃へ冷却し、真空下で濃縮し、黄色の固体として所望のタイトル化合物(1.08 g、収量96%)を得た。

【0411】

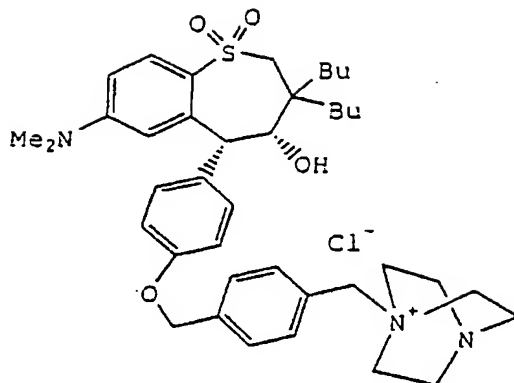
【表79】

mp 154-156 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (m, 6H), 1.06-1.44 (br m, 10H), 1.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 3.02 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 28.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H);
 HRMS. 計算 C₂₉H₄₄N₂O₄S: 641.3413. 結果: 641.3425.

例1426

【0412】

【化150】



(4R-シス) - 1 - [[4 - [[4 - [3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] メチル] フェニル] メチル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2, 2, 2] オクタンクロリド

窒素雰囲気下、60 mL のアセトニトリル中の 8.7 g (14.5 ミリモル) のクロロベンジル中間体 (例 1425 の工程 1 にて概略したのと同様な方法から合成) の溶液に、30 分以上かけて、35℃ で 40 mL のアセトニトリル中の 2.9 g (26.2 ミリモル) のジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO) の溶液を添加し、添加中無色の沈殿物が生成した。そのスラリーをさらに 2 時間 35℃ で攪拌した。生成物を集め、1 L のアセトニトリルで洗浄し、9.6 g (収量 93%) のタイトル化合物を無色の結晶として得た。融点 223 から 230℃。

【0413】

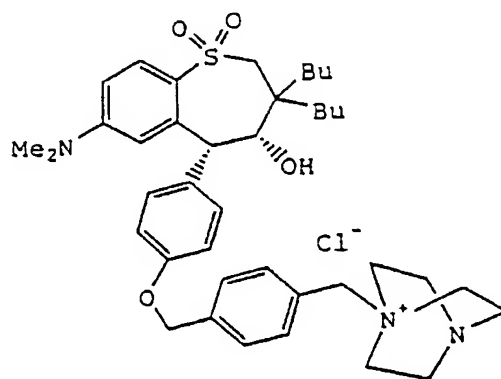
【表 80】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (m, 6H), 1.27-1.52 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.06 (ABq, $J = 15.1$ Hz, $J = 43.3$ Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 4.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); HRMS. 計算 $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 674.3992. 結果: 674.4005.

例 1426a

【0414】

【化151】



(4R、シス) - 1 - [[4 - [3、3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2、3、4、5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1、1 - ジオキソド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェニキシ] メチル] フェニル] メチル - 4 - アザ - 1 - アゾニアビスクロ [2. 2. 2] オクタンクロリド

窒素雰囲気下の25℃で、アセトニトリル(100mL)中にクロロベンジル中間体(4.6g、7.7ミリモル、例1425の工程1にて合成)の溶液を、

ジアザビスクロ [2. 2. 2] -オクタン (DABCO、0. 95 g、8. 5ミリモル、1. 1当量) で処理し、35℃で2時間攪拌した。その間に、白色の沈殿物は生成した。白色固体を集め、CH₃CNで洗浄し、CH₃OH/Et₂Oから再結晶してタイトル化合物を得た (4. 95%、収量91%)。融点223から230℃ (分解)。

【0415】

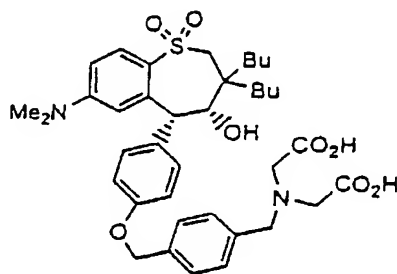
【表81】

NMR (CDCl₃) δ 0.89 (m, 6H), 1.27-1.52 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.06 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 43.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 4.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 C₄₀H₅₆N₂O₄S: 674.3992. 結果: 674.4005.

例 1427

【0416】

【化152】



(4R-シス) -N-(カルボキシメチル) -N-[[4-[[3-[3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]メチル]フェニル]メチル]グリシン

工程 1 : クロロベンジル中間体の合成

29 mLのDMF中の144 mg (3.59ミリモル、60%分散液)のNaHの攪拌溶液に、1.5 g (3.26ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロキシベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1402の工程10にて合成)を添加し、生じた溶液を45分間室温で攪拌した。その溶液に、7.13 g (40.75ミリモル)のジクロロp-キシレンを添加し、混合液を一晩攪拌した。DMFを真空下で留去し、残留物を酢酸エチルで抽出してブラインで洗浄した。その抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮残留物をクロマトグラフィーにより精製し、クロロベンジル中間体を得た。

【0417】

【表82】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 4.1 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.8 (d, 1H).

工程 2 : アミノエステルの合成

30 mLにDMF中の1.03 g (1.72ミリモル)のクロロベンジル中間体(工程1にて合成)と、1.63 g (8.6ミリモル)のジエチルアミノジアセテートと、0.72 g (8.6ミリモル)の炭酸水素ナトリウムの混合液を、100℃で6時間攪拌した。DMFを真空下で留去し、残留物をエーテルで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、アミノジエステル中間体を得た。

【0418】

【表83】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.95 (s, 2H), 4.1-4.2 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (s, 6H), 7.8 (d, 1H).

工程 3 : アミノジアシッドの合成

30 mLのTHFと30 mLの水中の0.863 g (1.15ミリモル) のジベンジルエステル (工程2にて合成) と、0.232 g (5.52ミリモル) のLiOHとの溶液を窒素下で40℃にて4時間攪拌した。反応混合液をエーテルで希釈し、1%の塩酸で洗浄した。水溶液層をエーテルで2回抽出し、まとめた抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して固体としてタイトル化合物を得た。

【0419】

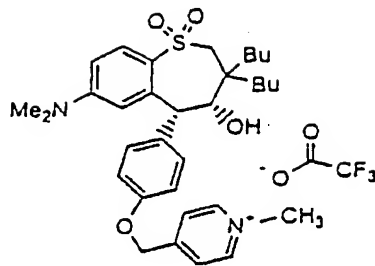
【表84】

mp 175 °C; ^1H NMR (THF- d_8) 0.95 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.22 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.5 (s, 4H), 3.9 (s, 2H), 4.1 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.78 (d, 1H). HRMS. Calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 695.3366. Found: 695.3359. Anal. Calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 65.68; H, 7.25; N, 4.03; S, 4.61. Found: C, 64.95; H, 7.32; N, 3.94; S, 4.62.

例 1428

【0420】

【化153】



トリフルオロ酢酸との 1 : 1 の (4R - シス) - 4 - [[4 - [3, 3 - ジブチルー 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 イル] フェノキシ] メチル] - 1 - メチルピリジニウム塩

200 mL の DMF 中の 12.0 g (26.1 ミリモル) の 5 - (4' - ヒドロキシフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン - 1, 1 - ジオキシド (例 1402 の工程 10 にて合成) の攪拌溶液に、1.4 g (60 % のオイル分散液、35 ミリモル) の水素化ナトリウムを添加し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。5.99 g (36.5 ミリモル) の 4 - ピコリルクロリド塩酸塩を冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液と処理し、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。反応液を氷浴で冷却し、ジエチルエーテル中の 4 - ピコリルクロリド溶液を添加した。反応液を室温で 17 時間攪拌した。反応液を 25 mL の飽和塩化アンモニウムで停止させ、600 mL の酢酸エチルで希釈し、4 x 250 mL の水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して真空下で濃縮した。60 % の酢酸エチル/ヘキサンを利用したシリカゲルクロマトグラフィー (ウォーターズ prep 500) により、11.05 g (収量 77 %) のピコリニル中間体を無色固体として得た。融点 95 から 98 °C。

【0421】

【表 85】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.96 (m, 6H), 1.02-1.52 (m, 10H), 1.58-1.70 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.07 (ABq, $J_{AB} = 15.3, 49.6$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, 6.0 Hz, 2H), 7.44 (s, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.63 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H).

工程 2 : 四級塩の合成

10 mLのアセトニトリルと3 mLのジクロロメタン中の0.41 g (0.74ミリモル) のピコリニル中間体 (工程1にて合成) の溶液に、137 mg (0.97ミリモル) のヨードメタンを添加した。反応液を室温で16時間攪拌し、ゆいで、窒素スチーム下で濃縮した。60から55%の水/アセトニトリルを利用した逆相クロマトグラフィー (ウォーターズーデルタprep) による精製により、

無色の固体して、0.304 g (収量60%) の所望のタイトル化合物を得た。

【0422】

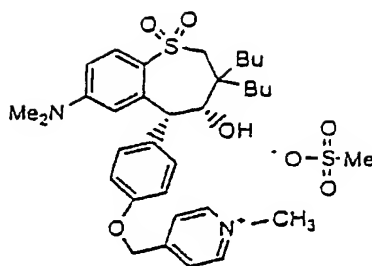
【表86】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85-0.95 (m, 6H), 1.03-1.52 (m, 10H), 1.57-1.70 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.09 (ABq, $J_{AB} = 15.0, 27.9$ Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.5, 8.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H). HRMS 計算 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 565.3100. 結果: 565.3125.

例1429

【0423】

【化154】



(4R-シス) - 4 - [[4 - [3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] メチル] - 1 - メチルピリジニウム, メタンスルホン酸 (塩)

(例1428、工程1にて合成) ピコリル中間体6.5g (11.8ミリモル) を70°Cに140mLのアセトニトリルに加えた攪拌溶液に、1.56g (14.6ミリモル) メタンスルホン酸メチルエステルを加えた。加熱は70°Cの温度で15時間継続した。反応物を冷却して50mLの酢酸エチルで希釈した。固形物を真空ろ過で回収したところ、6.14g (収量79%) が得られた。ろ過物を真空中で濃縮して、残留物を加熱アセトニトリルから結晶化させて、1.09g (14%) を得た。全部で7.23g (収量93%) の所望の標記化合物を白っぽい固形物として得た。

【0424】

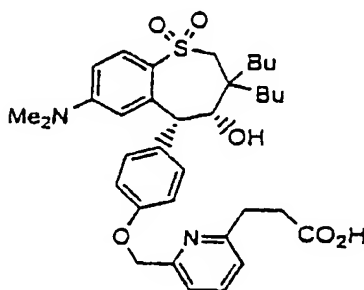
【表87】

mp 232-233.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ
 0.66-0.76 (m, 6H), 0.85-0.95 (m, 1H), 0.95-1.35 (m, 9H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.95-2.22 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.91 (ABq, $J = 16.5$, 24.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 5.21 (s, 3H), 5.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 2.5$, 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 9.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H). HRMS 計算 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 565.3100. 結果: 656.3087. 元素分析. 計算 $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$: C, 61.79; H, 7.32; N, 4.24; S, 9.70. 結果: C, 61.38, H, 7.47; N, 4.22; S, 9.95.

例1430

【0425】

【化155】



(4R-シス) - 6 - [[4 - [3, 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 1, 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] メチル] - 2 - ピリジンプロパン酸

工程1: 塩化ピコリニル中間体の合成

アセトン (50mL) にS-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシ (例1402の工程10で得たもの、1g、2.1ミリモル) を溶かした溶液に無水K₂CO₃ (0.45g、3.2ミリモル)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.1g、0.2ミリモル) 及び2,6-ビスクロロメチルピリジン (1.2g、10.8ミリモル) を加えた。フラスコは窒素ガス・アダプタ及び磁性攪拌装置を備えていた。反応物を一昼夜加熱して還流させた。18時間後、反応物をエーテルで希釈して水及びブライン (30mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄ で乾燥して、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー技術で精製して25%EtOAc/ヘキサンで溶離したところ、0.75g (収量55%) の塩化ピコリル中間体がオイル (0.70g、収量55%) として得られた。

【0426】

【表88】

¹H NMR (CDCl₃) δ

0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H) 3.05 (ABq, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.35-7.50 (m, 4H), 7.70-7.85 (m, 2H).

工程2: ピリジニルマロネート中間体の合成

DMF (20.0mL) にジベンジルマロネート (1.42g、5.01ミリモル) に溶かしたものと水酸化ナトリウム (0.13g、3.3ミリモル) を乾燥した三ツ首フラスコ内に入れた。このフラスコは窒素ガス・アダプタ及び磁性攪拌装置を備えていた。塩化ピコリル中間体 (1g、1.67ミリモル) を加えて、90℃の温度で一昼夜加熱した。この反応物を冷却して5%塩酸及び塩化メチレンで抽出し、水 (25mL) とブライン (50mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄ 内で乾燥して、ろ過、濃縮した。残留物をC-18逆相カラムで精製して、50%アセトニトリル/水で溶離したところ、ピリジニルマロネート中間体が白いフォーム状固形物 (1g、収量71%) が得られた。

【0427】

【表89】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H) 3.05 (ABq, 2H), 3.22 (d, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.16 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.08 (s, 4H), 5.44 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.20-7.32 (m, 12H), 7.5 (t, 1H), 7.9 (d, 1H).

工程3：ピリジニル酸の合成

ピリジニルマロネート中間体 (0.6g、0.7ミリモル、工程2から得られたもの)、THF/水 (25.0mL、1:1) 及び水酸化リチウム一水化物 (0.14g、3.4ミリモル) を100mL丸底フラスコに入れた。反応物を周辺温度で一昼夜攪拌した。18時間後に、反応物を1%塩酸及びエーテルで抽出して、その後、水 (20mL) 及びブライン (30mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 内で乾燥して、ろ過、濃縮したところ、所望の標記化合物が白い固形物 (0.44g、収量90%) として得られた。

【0428】

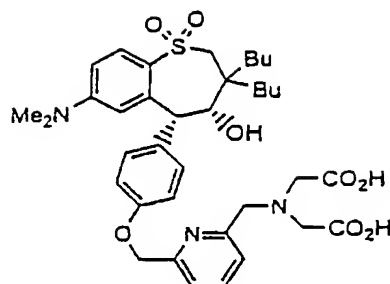
【表90】

mp 105-107 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 3.10 (ABq, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H). HRMS. 計算 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 623.3155. 結果: 623.3188.

例1431

【0429】

【化156】



(4R-シス) -N-(カルボキシルメチル) -N-[[6-[[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシー-1, 1-ジオキソド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] メチル]-2-ピリジニル] メチル] グリシン

工程1： ピリジニルジエステル中間体の合成

ジエチルアミノジアセテート (8 g、68ミリモル) と炭酸ナトリウム (0.63 g、5.9ミリモル) の混合物を塩化ピコリル中間体 (0.72 g、1.2ミリモル、例1430の工程1から得られたもの) で処理して、160℃の温度下で、3時間攪拌した。この反応物を冷却して、エーテルで希釈して、0.1%塩酸、水 (25mL)、及びブライン (50mL) で洗浄した。まとめた抽出物を真空内でMgSO₄内で乾燥して、ろ過、濃縮した。残留物をKugelrohr内で蒸留して精製したところ、ピリジニルジエステル中間体が黄色っぽいフォーム状の固形物 (0.72g、収量80%) が得られた。

【0430】

【表91】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-0.95 (m, 6H),
 1.02-1.5 (m, 16H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m,
 1H), 2.80 (s, 6H) 3.05 (ABq, 2H), 3.70 (s, 4H), 4.2-4.4
 (m, 6H), 5.30 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.60
 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.80
 (t, 1H), 7.95 (d, 1H). HRMS. 計算 $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$:
 752.3945. 結果: 752.3948.

工程2: ピリジニル二価酸塩の合成

ピリジンアミノアセテート中間体 (0.7g、0.93ミリモル、ステップ1で得られたもの) と、水酸化リチウム水化物 (0.18g、4.5ミリモル) をTHF/水に溶かしたもの (25.0mL、1:1) を40℃の温度下で、一昼夜攪拌した (18時間)。反応混合物をエーテルで希釈して1%塩酸、水 (20mL)、及びブライン (30mL) で洗浄した。有機層を真空内で MgSO_4 内で乾燥して、ろ過、濃縮したところ、所望の標記化合物が白い固形物 (0.44g、収量90%) として得られた:

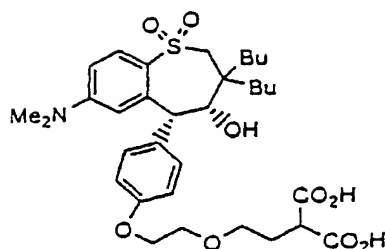
mp 153-155℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.10 (ABq, 2H), 3.90 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 4.40 (s, 2H); 5.20 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H) MRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{S}$ に関して計算値: 96.3319. 結果: 696.3331.

【0431】

例1432

【0432】

【化157】



工程 1 : ブロモエチルエーテル中間体の合成

0.192 g (4.785ミリモル、60%分散液)のNaHを28mLのDMFに溶かした溶液を攪拌しながら、2.0 g (4.35ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1420の工程10から得られたもの)を加え、得られた溶液を周辺温度下で30分間攪拌した。この溶液に13.2 g (54.38ミリモル)のビス(2-ブロモエチル)エーテルを加えて、窒素下で、周辺温度下で一昼夜攪拌を続けた。DMFを減圧下で留去して、残留物を酢酸エチルで抽出して、ブラインで洗浄した。抽出物を減圧下でMgSO₄内で乾燥して、濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィーで精製したところ、ブロモエチルエーテル中間体が得られた。

【 0 4 3 3 】

【表 9 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.9 (m, 4H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (d, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程2： ジエステル中間体の合成

94mg (2.34ミリモル、60%分散液) のNaHを45mLのTHFに溶かしたものと15mLのDMFの混合物に0℃の温度下で、1.33g (4.68ミリモル) のジベンジルマロネート (アルドリッチ社製) を加え、そして、得られた溶液を周辺温度下で15分間攪拌して、その後、0.95 g (1.56ミリモル) のブロモエーテル中間体 (工程1から得られたもの) を加えた。この混合物を窒素下で80℃の温度下で一昼夜攪拌した。溶液を減圧下で留去して、残留物を塩化メチレンで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物を減圧下で MgSO_4 内で乾燥して、濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィーで精製したところ、ジエステル中間体を得られた。

【0434】

【表93】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2-2.3 (m, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.7 (m, 3H), 4.1 (m, 3H), 5.1 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.3 (m, 10H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程3： 二塩基酸の合成

ジエステル0.761g (0.933ミリモル) のジエステル中間体 (ステップ2から得

たもの) と35mgの10%Pd/Cを25mLのエタノール及び5mLのTFHに溶かした懸濁液を周辺温度下で20psiの水素内で2時間攪拌した。触媒をろ過して、ろ過物を濃縮したところ、所望の標記化合物が固体として得られた。

【0435】

【表94】

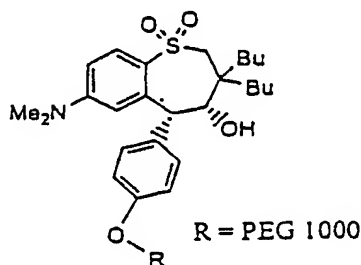
¹H NMR

(THF-d8) 0.95 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.1 (q, 2H), 2.25 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.78 (t, 2H), 4.08 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.8 (d, 1H). HRMS. 計算 C₃₃H₄₇NO₃S: 632.2893. 結果: 632.2882. 元素分析. 計算 C₃₃H₄₇NO₃S: C, 62.54; H, 7.47; N, 2.21; S, 5.06. 結果: C, 61.75; H, 7.56; N, 2.13; S, 4.92.

例1433

【0436】

【化158】



(4R-シス) -a- [[4- [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソド-1-ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] メチル] -w-メトキシポリ (オキシ-1, 2-エタンジイル)

工程1: モノエチルPEGメシレート中間体の合成

100mLの塩化メチレンに20gのモノエチルエーテルPEGに溶かした溶液に2.2g

(22ミリモル) のトリエチルアミンを加えて、得られた溶液に0℃で2.5g (22ミリモル) の塩化メタンスルホニルを滴下して加えた。得られた溶液を周辺温度下で一昼夜攪拌して、そして、トリエチルアミン塩酸塩をろ過したところ、モノメチルPEGメシレート中間体が得られ、さらなるキャラクタリゼーションと精製を行うことなく次ぎの工程で用いた。

【0437】

工程2： ポリエチレン結合ベンゾチエペンの合成

38mg (1.52ミリモル) のNaHと0.7g (1.52ミリモル) の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジエチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシ (例1402のステップ10から得られたもの) を5.5mLのDMFに溶かしたものの混合物を窒素ガス内で周辺温度下で30分間攪拌した。この溶液に対して、メシレートPEG中間体 (工程1から得られたもの) 0.55g (0.51ミリモル) を5.5mLのDMFに加えて、得られた溶液を窒素ガス内で50℃の温度下で一昼夜攪拌した。DMFを減圧下で留去して、残留物を塩化メチレンで抽出して、ブラインで洗浄した。この抽出物を減圧下でMgSO₄ 内で乾燥して、濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィーで精製したところ、所望の標記化合物がオイルとして得られた。

【0438】

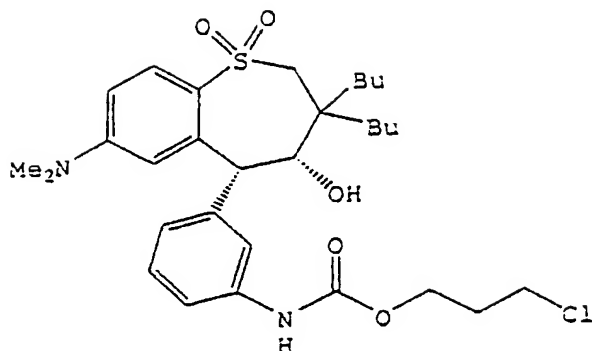
【表95】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.9 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (s, 4H), 3.5-3.85 (m, 95H), 4.1 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

例1434

【0439】

【化159】



の合成。

【0440】

例1398の工程5で得られた3-アミノベンゾチエピン (0.38g、0.828ミリモル)、水酸化ナトリウム (0.35mL、0.875ミリモル、水内に10%) 及びトルエン (0.50ml) を10mL丸底フラスコ内で組み合わせた。反応フラスコを窒素ガスでパージし、磁性攪拌棒を取り付け、0℃に冷却した。3-クロロプロピルクロロフォルメート (1.440 g、1.10ミリモル、CH₂Cl₂ / THF内に12%) を加えた。3.5時間後にトルエン (3.0mL) を加えて、その混合物を水 (2 x 4 mL) で洗浄して、乾燥し (MgSO₄)、真空中でろ過、濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーを行って精製、20%EtOAcで溶離し、真空中で濃縮したところ、白い固形物 (0.269g、収量56%) が得られた。

【0441】

【表96】

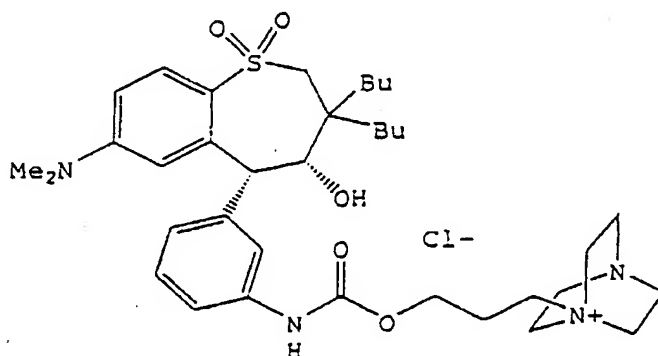
^1H NMR (CDCl_3) δ

0.97-0.93 (m, 6H), 1.05-1.70 (m, 11H), 2.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.07 (ABq, 2H), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, 8.7 Hz, 1H). HRMS ($M + H$). 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCl}$: 579.2659. 結果: 579.2691.

例 1 4 3 5

【0 4 4 2】

【化 1 6 0】



の合成。

【0 4 4 3】

1, 4-ジアザビシクロ (2, 2, 2) オクタン (0.0785 g、0.700ミリモル) とアセトニトリル (1.0mL) を10mLの丸底フラスコ内で組み合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付け、37℃に加熱した。例 1 4 3 4 の生成物 (0.250g、0.432ミリモル) をアセトニトリル (2.50mL) に溶かした溶液を加えた。2.5時間後、1, 4-ジアザビシクロ (2, 2, 2) オクタン (0.0200 g、0.178ミリモル) を加えた。64時間後、1, 4-ジアザビシクロ (2, 2, 2) オクタン (0.0495 g、0.437ミリモル) を加えた。24時間後

に、その反応混合物を室温まで冷やして、減圧下で濃縮した。この粗生成物をアセトニトリル (2.0mL) に溶かして、エチルエーテル (10.0mL) で析出させた。沈殿物をろ過したところ、白い固形物が得られた。このろ過法を繰り返してから、減圧下で濃縮したところ、白い固形物 (0.085 g、収量62%) を得た。

【0444】

【表97】

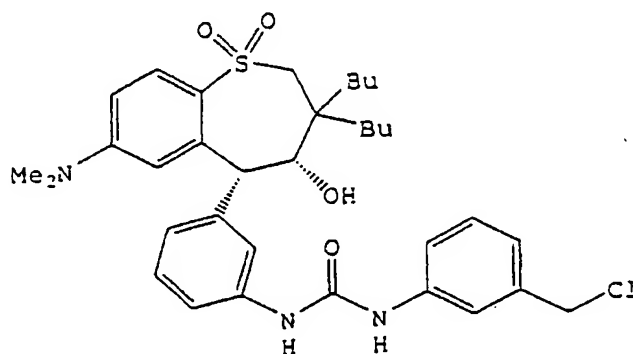
mp 218.0-225.0 °C;

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.90 (m, 6H), 1.05-1.55 (m, 10H),
1.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.12 (m, 3H),
2.76 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),
3.30-3.50 (m, 8H), 4.10 (s, 1H), 4.21 (t, $J = 5.4$ Hz,
2H), 5.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 7.2$ Hz,
1H), 7.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.56
(s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H). HRMS. 計算
 $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_5\text{SCl}$: 655.3893. 結果: 655.3880.

例1536

【0445】

【化161】



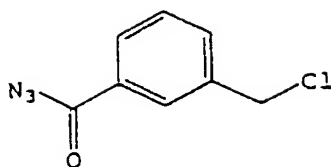
の合成。

【0446】

工程1:

【0447】

【化162】



の合成。

【0448】

3-クロロメチルベンゾイル塩化物 (2.25mL/15.8ミリモル) とアセトン (8.0mL) を25mL丸底フラスコ内で組み合わせた。この反応フラスコを0℃まで冷却して、アジ化ナトリウム水溶液 (1.56gを5.50mL/24.0ミリモルに溶かしたもの) を加えた。1.5時間後に、反応混合物を氷水 (80.0mL) に注いで、エチルエーテル (2 x 25mL) で抽出を行い、乾燥し (MgSO₄) し、減圧下で濃縮したところ、無色のオイル (2.660g、収量86%) が得られた。

【0449】

【表98】

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.62 (s, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H).

工程 2 :

3-クロロメチルベンゾイル・アジド (0.142 g、0.726ミリモル) とトルエン (2.0mL) を10mL丸底フラスコで組み合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付け、110℃に加熱した。2時間後、反応混合物を室温まで冷却して、例1398の工程5で調製された3-アミノベンゾチアペン (0.365 g、0.796ミリモル) を加えた。2.25時間後、この混合物を50℃に加熱した。

。0.75時間後に、3-クロロメチルベンゾイルアジド (0.025 g、0.128ミリモル) を加えて、そして反応混合物を加熱、還流させた。0.5時間後、その反応混合物を室温まで冷却して、減圧下で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーを行って精製し、20-30%EtAc/ヘキサンで溶離し、真空中で濃縮したところ、白いフォーム状の固体 (0.309 g、収量62%) が得られた。

【0450】

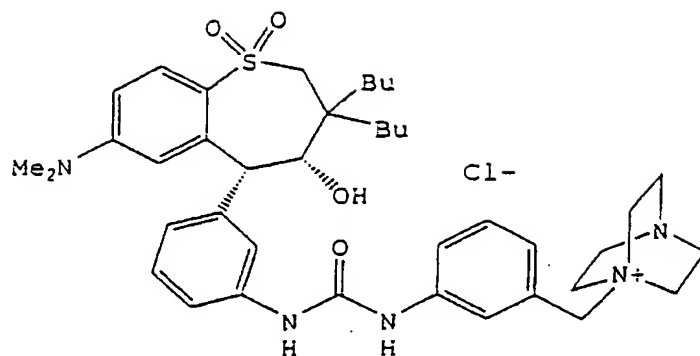
【表99】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.03-1.60 (m, 11H), 1.85 (d, 6.3 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 3.15 (t, 2H), 4.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).
 HRMS ($\text{M} + \text{Li}$). 計算 $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4\text{SClLi}$:
 632.2901. 結果: 632.2889.

例1437

【0451】

【化163】



の合成。

【0452】

1-4-ジアザビシクロ(2.2.2)オクタン(0.157g、1.40ミリモル)とアセトニトリル(1.00mL)を10mL丸底フラスコ内で混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付けた。例1436の生成物(0.262g、0.418ミリモル)をアセトニトリル(2.70mL)に溶かしたものを加えた。2.5時間後、白い沈殿物が形成された。エチル・エーテル(6.0mL)を加えて、沈殿物をろ過し、エチル・エーテルで洗浄して白い固形物(0.250g、収量80%)が得られた。

【0453】

【表100】

mp 246.0-248.0 °C; ^1H NMR (CD_3OD)

δ 0.88 (m, 6H), 1.03-1.55 (m, 10H), 1.76 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 3.11 (m, 8H), 3.37 (m, 6H), 4.12 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). HRMS.

計算 $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_4\text{SCl}$: 702.4053. 結果:

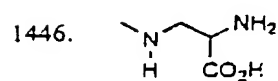
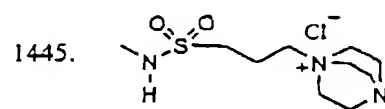
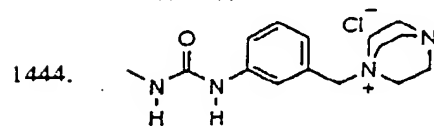
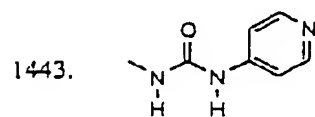
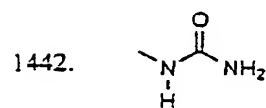
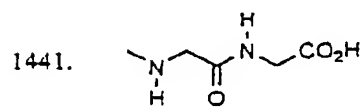
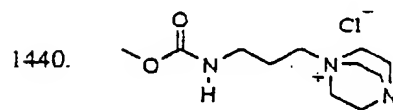
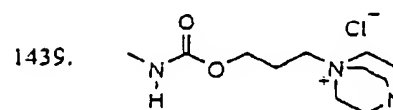
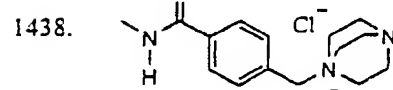
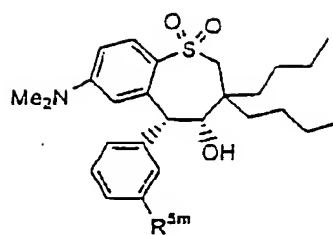
702.4064. 元素分析. 計算 $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_4\text{SCl}$: C, 65.06; H, 7.64; N, 9.48; S, 4.34; Cl, 4.80. 結果: C, 64.90; H, 7.77; N, 9.42; S, 4.16; Cl, 4.89.

例 1 4 3 8 - 1 4 5 4

例 1 4 3 8 - 例 1 4 5 4 までの化合物は本願で上に述べた1つまたは複数の合成方法に従って、あるいは当業者に公知の方法を用いて合成することができる。

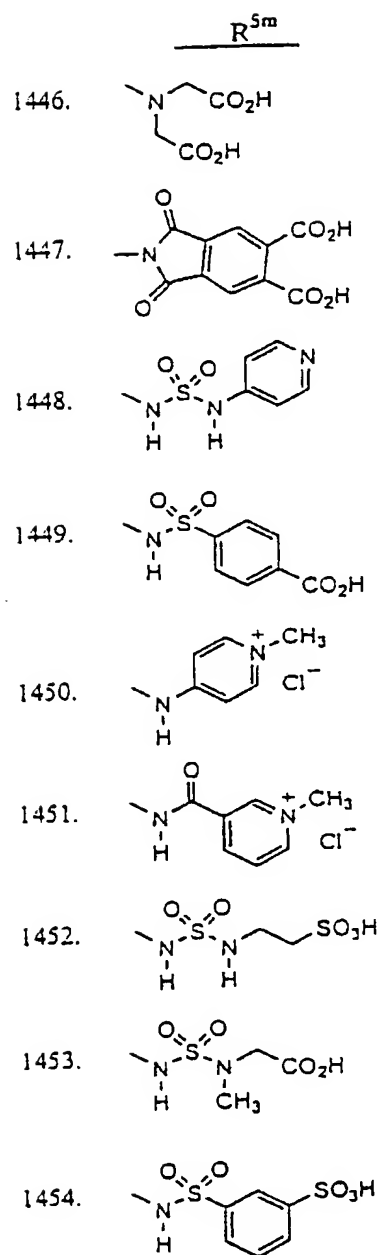
【0 4 5 4】

【化 1 6 4】



【0455】

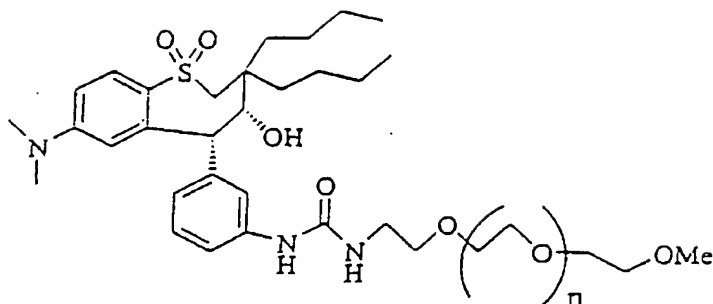
【化 1 6 5】



例 1 4 5 5

【0 4 5 6】

【化166】



の合成。

【0457】

例1398の工程5の3-アミノベンゾチエピン (0.016g/0.0360ミリモル)、M-NCO-5000 (0.150g/0.30ミリモル) (メトキシ-PEG-NGO、MW5000、Shearwater Polymers Inc.、2130 Memorial Parkway, SW. Huntsville, Alabama 35801から購入したもの) とCDCl₃ (0.7mL) を8mmNMRチューブ内で混ぜ合わせた。72時間後、反応混合物を50℃に加熱した。24時間後、例1398の工程5の3-アミノベンゾチエピンの別のアリコートを加えた。24時間後、反応混合物を2mLびんに移して、窒素ガスでパージして蒸発、乾燥させた。得られた白い固体を加熱エチルエーテル (2.0mL) と酢酸エチル (0.057mL/4滴) に溶解して、冷却、沈殿させ、ろ過した。沈殿物 (TLC: SiO₂・80%EtOAc/ヘキサン) 内に開始物質が見つからなくなるまで、この析出手順を繰り返した。真空中で濃縮したところ、白い固形物 (0.0838g、収量51%) が得られた。

【0458】

【表101】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82-0.90 (m, 6H),
 1.05-1.49 (m, 14H), 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.59 (bt,
 1H), 2.18 (bt, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.78 (s, 6H), 3.04
 (ABq, 2H), 3.35-3.80 (m, 625H), 4.09 (d, $J = 7.2$ Hz,
 2H), 5.42 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.04 (d, $J = 1.6$ Hz,
 1H), 6.47 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$
 Hz, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66
 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

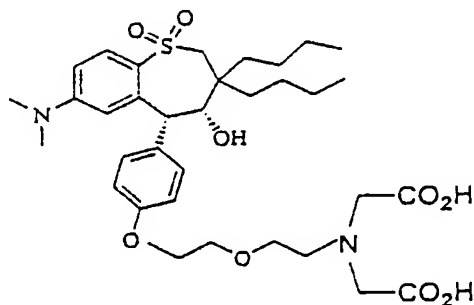
質量分光測定でも望ましい生成物の存在が確認された。

【0459】

例1456

【0460】

【化167】



の合成。

【0461】

0.845g(10.7ミリモル)の5-R-[4-(2-ブロモエトキシエトキシ)フェニル-3,3-ジブチル-7-ジメチルアミノ-4-R-ヒドロキシベンゾチエピン-1,1-ジオキッド(例32の工程1)、11.45gのジエチルイミノアセテ

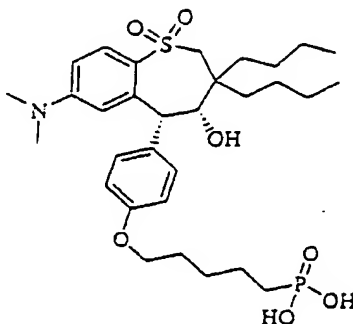
ート、及び1.14gの炭酸ナトリウムを160℃で3.5時間保持し、ブラインで希釈し、CH₂Cl₂で希釈した。CH₂Cl₂層をブラインで洗浄、乾燥(MgSO₄)で乾燥して、真空中で濃縮させた。残滓を0.5 torrで120℃の温度下でKugelrohr希釈し、過剰なジエチルイミノジアセテートを取り除いたところ、1.0gの残留物が得られた。この残留物と0.8gの水酸化リチウム、25mlのテトラヒドロフラン、そして25mlの水を混合したものを45℃の温度下で3日間放置し、真空中で濃縮させて、テトラヒドロフランを取り除いた。残りの水溶液を25mlの水で希釈して、pHを2に調節し、CH₂Cl₂(2 x 50ml)で抽出を行った。CH₂Cl₂層を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮させた。残った固形物を加熱CH₂Cl₂に溶解して、エーテルで粉にした。沈殿物を回収したところ、0.86gの固形物、MS(陰性FAB)、m/e 685 (M' + Na) が得られた。

【0462】

例1457

【0463】

【化168】



の合成。

【0464】

500mgの所望の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキド(例1402の工程10)(1.09ミリモル)を5mLのジメチルホルミアミドに溶かしたものを、36mgの95%Na

H (1.41ミリモル) を5mLのジメチルホルムアミドに溶かした溶液に攪拌しながら、ドライアイス浴内で -10°C の温度で注射器で加えた。得られた溶液を -10°C の温度下で30分間攪拌した。次に1.25 g の 1, 5-ジブロモメタン (5.45ミリモル) を5mLのジメチルホルムアミドに溶かした溶液を加えた。この混合物をさらに30分間 -10°C の温度下で攪拌して、室温まで温度を上昇させてから、1時間攪拌した。反応混合物を水で 0°C まで急冷して、酢酸エチルで抽出を行った。酢酸エチル層を MgSO_4 で乾燥して、真空中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけ、15%酢酸エチル/ヘキサンで溶離したところ、470mgの臭化物中間物 (収量71%) が白い固体として得られた。

【0465】

【表102】

^1H NMR (CDCl_3)

δ 0.91 (m, 6H), 1.20-1.67 (m, 13H), 1.80 -2.00 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 3.08 (Abq, 2H), 3.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

400mgの臭化物中間物 (0.66ミリモル) を2 mLのトリス (トリメチルシリル) ホスフェートに溶かした溶液を攪拌しながら 100°C の温度で一昼夜還流させた。この反応混合物を室温まで冷却して、30mLの50%メタノール/水溶液を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌した。そして混合物を真空中で濃縮して、得られた水溶液を CH_2Cl_2 で抽出にかけた。 CH_2Cl_2 溶液を MgSO_4 内で乾燥して、真空中で濃縮させたところ、黄色味があったオイルが発生した。このオイルを CH_2Cl_2 内に溶かして、酢酸エチルで粉末化させたところ、202mgの所望の生成物 (収量50%) が白い固形物として得られた。

【0466】

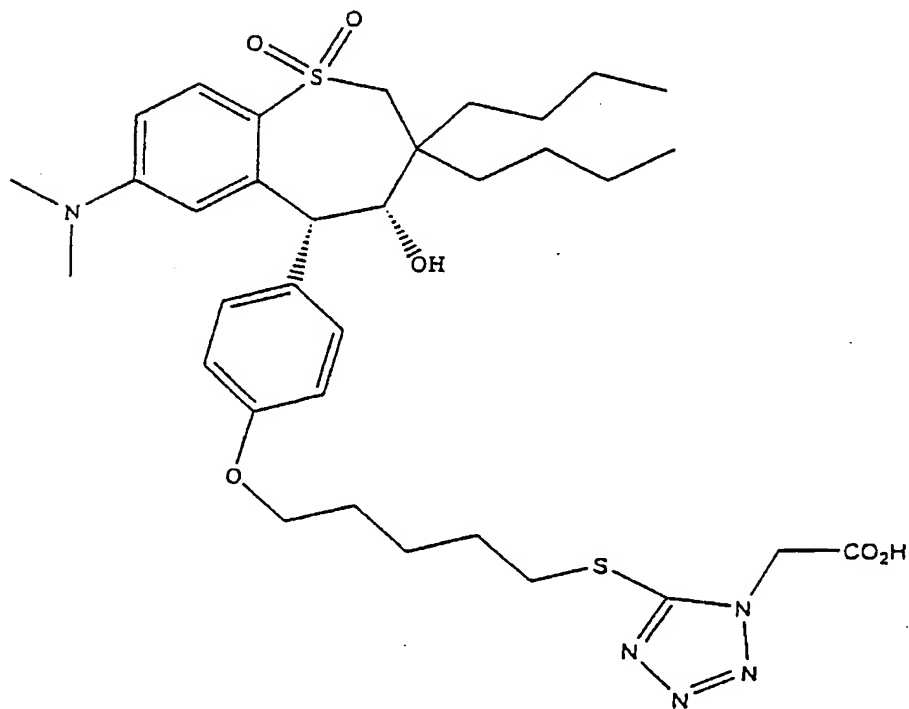
【表103】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (m, 6H), 1.14-2.10 (m, 21H), 2.81 (s, 6H), 3.07 (ABq, 3.98 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

例1458

【0467】

【化169】



の合成。

【0468】

0.325g (1.78g) の5-メルカプトテトラゾール酢酸ナトリウム塩、1.0gの炭酸カリウム、そして30mlのジメチルホルミアミドの混合物を2時間攪拌してから、1.06g (1.74ミリモル) の5-R-[4-(5-ブロモペントキシ)フェニル-3,3-ジブチル-7-ジメチルアミノ-4-R-ヒドロキシベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1413の工程1)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌してから、真空中で濃縮させた。残留物をエーテル及び水(それぞれ100ml)内で攪拌した。ロウ状の物質が生じ、この物質はエーテル及び水層の両方に対して不溶性であった。このロウ状物質を水層と混ぜ合わせて、濃縮塩酸で酸性化させ、 CH_2Cl_2 で抽出にかけた。この CH_2Cl_2 層を乾燥させ(MgSO_4)で乾燥し、真空中で濃縮させたところ、1.35gのシロップが得られた。

【0469】

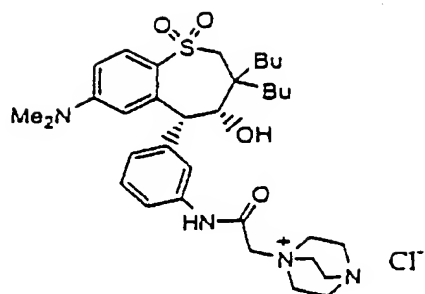
【表104】

MS (negative FAB), m/e 686 (M^- -1); NMR (CDCl_3), 8.0 (d, 1H, 7 Hz), 7.50 (d, 2H, 7 Hz), 7.00 (d, 2H, 7 Hz), 6.7 (d, 1H, 7 Hz), 6.2 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.1-3.2 (ABq, 2H), 2.9 (s, 6H), 2.3 (t, 2H, 8 Hz), 0.9-2.0 (m, 24H).

例1459

【0470】

【化170】



の合成。

【0471】

(4R-シス) - 1 - [N - [3 - [3, 3-ジブチル-7- (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソド-1-ベンゾチエピン-5-イル]] フェニルアセトアミド] - 4-アザ-1-アゾニアビスクロ [2. 2. 2] オクタンクロリド

例1398の工程5で合成されたアニリン誘導体 (1.0g、2.2ミリモル) をジクロロメタン (10mL) に溶かした溶液を窒素ガス下、0℃の温度で、N, N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.53mL、3.1ミリモル、1.4当量) で処理してから、10分間かけて、クロロアセチルクロリド (0.21mL、2.6ミリモル、1.2当量) を滴下で加えた。反応混合物を攪拌して、2時間かけて、25℃の温度まで上昇させた。この混合物を1N塩酸 (25mL) を加えて停止させ、水層を酢酸エチル (2 x 25mL) で抽出した。混じり合わされた有機性抽出物を飽和二酸化ナトリウム水溶液 (2 x 25mL) とブライン (30mL) で洗浄して、乾燥し (MgSO₄)、濃縮させたところ、青みがかった黄色のオイルが得られ、このオイルは自然に結晶化した。この白い結晶物を回収してヘキサン (50mL) で洗浄したところ、クロロエチル中間体 (0.74 g、収量63%) が青みがかった黄色の固形物として得られた。

【0472】

【表105】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (m, 6H), 1.15-1.71 (br m, 11H), 2.24 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.12 (ABq, $J = 15.0$ Hz, $J = 48.8$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.9$, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

アセトニトリル (1 mL) にクロロアセチル中間体 (26mg、0.05ミリモル) に溶かした溶液を窒素ガス内、50°Cの温度下で、ジアゾビスクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO、10mg、0.09ミリモル、1.8当量) で処理して、50°Cの温度で2時間攪拌した。この反応混合物を25°Cまで冷却させてから、濃縮させたところ、残留物が形成された。この残留物を加温したアセトニトリル内に溶解して、テルラプチルメチルエーテルを加えた。この混合物を一昼夜放置したところ、結晶が形成された。得られた白い固形物を回収して、テトラメチルエーテル (25mL) で洗浄したところ、標記の化合物 (17mg、55%) が白い結晶性固形物として得られた。

【0473】

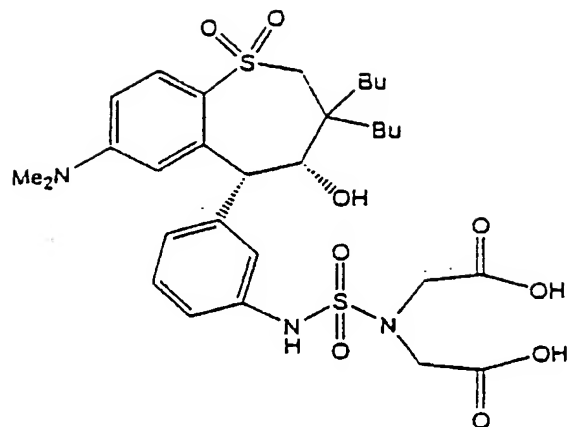
【表106】

^1H
NMR (CDCl_3) δ 0.88 (m, 6H), 1.08-1.42 (br m, 8H), 1.45-1.80 (br m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 3.08 (ABq, $J = 15.1$ Hz, $J = 34.3$ Hz, 2H), 3.21 (m, 6H), 3.79 (m, 6H), 4.12 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 11.3 (s, 1H); HRMS. 計算 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 611.3631. 結果: 611.3638.

例 1460

【0474】

【化171】



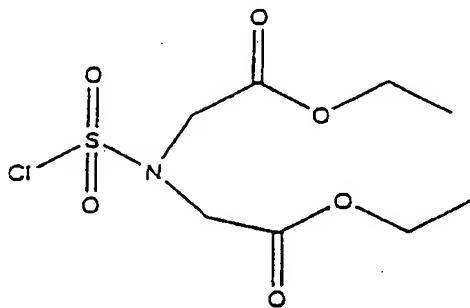
の合成。

【0475】

工程 1 : ジエチルイミノアセテートスルホンアモイルクロリドの合成

【0476】

【化172】



スルフリルクロリド (27.552g/204.1ミリモル) とクロロホルム (50.0mL) を 250mL丸底フラスコ内で混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージし

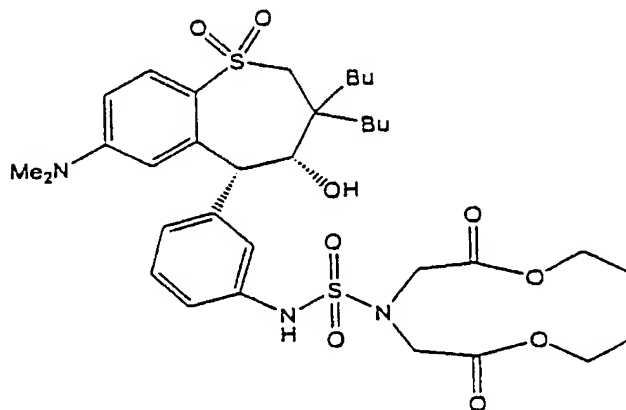
て、磁性攪拌棒を取り付け、0℃に冷却した。ジエチルイミノジアセテート (18.902 g / 99.9ミリモル) とトリエチルアミン (10.112 g / 99.9ミリモル) の溶液を滴下して加えて、その間、溶液の温度は20℃に維持した。添加が終わった後、反応混合物を室温まで昇温させた。2時間後、反応混合物を氷水 (100mL) 内に注いで、よく混合した。有機層を分離して、10%塩酸溶液 (50mL) 及び冷やした水 (2 x 50mL) で洗浄、乾燥 (CaCl₂)、ろ過し、真空中で濃縮したところ、琥珀色の液体 (5.706 g / 20g) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 6H), 4.23 (q, 4H), 4.38 (s, 4H)。HRMS (EI / M+H) . C₈H₁₅NO₆SCIについて計算。288.0300と確認。

【0477】

工程2：

【0478】

【化173】



の合成。

【0479】

例1398の工程5の3-アミノベンゾエピン (0.503 g / 1.097ミリモル)、トルエン (5.00mL)、ジイソプロピルエチレンアミン (0.148 g / 1.148ミリモル)、及び本例の工程1で合成されたジエチルイミノジアセテートスルホニルア

モイルクロリド (0.650 g / 2.260ミリモル) を25mL丸底フラスコで混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付けた。18時間後、さらに追加的なジイソプロピルエチレンアミン (0.074 g / 0.574ミリモル) とジエチルイミノジアセテートスルホニルクロリド (0.181 g / 0.628ミリモル) を加えた。この混合物を水性NaHCO₃ (25mL)、水性NaCl (25.0mL) で洗浄、乾燥 (MgSO₄) し、真空中で濃縮させた。シリカゲルを利用してフラッシュクロマトグラフィーで精製して30%酢酸エチル/ヘキサンで溶離し、真空中で濃縮させたところ、白い固形物 (0.349g / 45%) が得られた。

【0480】

【化107】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (m, 6H), 1.10-1.70 (m, 10H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.09 (dd, J = 36.6, 15.3 Hz, 2H), 4.11-4.24 (m, 9H), 5.50 (s, 1H), 5.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.44 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H). HRMS (ESI/M + H).
計算 C₃₄H₅₂N₃O₉S₂: 710.3145. 結果: 710.3158.

工程3：標記化合物の合成

本例の工程2で調製されたベンゾチエピン (0.224g / 0.316ミリモル) とテトラヒドロフラン (1.00mL) を10mL丸底フラスコ内で混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付けた。水 (0.50mL) にLiOH・H₂O (0.030g / 0.715ミリモル) を溶かした溶液を加えた。4時間後、さらに追加的なLiOH・H₂O (0.015 g / 0.357ミリモル) を加えた。30分後、水 (6.0mL) を加えた。これらの水性混合物をジエチルエーテル (4 x 4.0mL) で洗浄し、3.0N塩酸水溶液 (0.40mL) で酸性化した。18時間後、白い沈殿物が形成され、これをろ過し、水 (2.0mL) で洗浄し、そして真空中で濃縮した。アセトニトリル/ジエチルエーテル/ヘキサンからの析出と、*t*-ブチルメチルエーテル/ジエチルエーテルからの再結晶によって、白い結晶性固形物 (0.109 g、収量53%) が得られ

た。

【0481】

【表108】

¹H

NMR (CD₃OD) δ 0.89 (m, 6H), 1.05-1.50 (m, 10H), 1.68 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 3.13 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 4.18 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.70 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H) HRMS (ESI/M + H). 計算 C₃₀H₄₄N₃O₉S₂: 654.2519. 結果: 654.2512.

当業者であれば、上に述べた例のいずれかで非エナンチオ選択性合成が用いられ、鏡像性が増大した最終生成物が望ましい場合、その鏡像性が増大した最終生成物をこの合成の適切な段階でキラルクロマトグラフィーによる精製で得ることができることは分かる。例えば、合成が中間体5-(4'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドを通じて行われる場合、これは次に脱メチル化されて中間体5-(4'-ヒドロキシメチル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドが形成され、5-(4'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドは、好ましくは脱メチル化より前に、キラルクロマトグラフィーにかけるのが好ましい。この分離された鏡像体は、次に脱メチル化され、合成の続く工程で用いられる鏡像性が増大した中間体5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドが得られる。さらに説明を進めるために言えば、Chiralpak ADカラムなどのカラムを用いて、220nmの波長でエタノール/ヘプタン可動相(5%-10%エタノールv/v)を用いて、例1398aのステップの直前にキラルクロマトグラフィーによる精製を行うことができるであろう。分離された鏡像体は次に合成の工程7で中間物として用いられ、それによって鏡像性が増大した最終的な生成物が得られる。

【0482】

同様に、合成が中間体5-(3'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドを通じて行われる場合、それは次に脱メチル化して、中間体5-(3'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドが形成され、そして5-(3'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドは好ましくは、脱メチル化の前にキラルクロマトグラフィーによる精製にかけられる。分離された鏡像体を次に脱メチル化すると、合成の次ぎの工程で用いられる鏡像性が増大した中間体5-(3'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドが形成される。さらに説明をすすめるために言えば、このキラルクロマトグラフィーによる精製は、例1400の工程9の直前に行うことができ、分離された鏡像体はこの合成の工程9内で中間体として用いられ、鏡像性が増大した最終生成物が得られる。

【0483】

さらに、方式XIIに対応する例などで、合成が中間体5-(3'または4'-アミノフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドを通じて行われるような場合、キラルクロマトグラフィーによる精製を用いることができる。例えば、キラルクロマトグラフィーによる精製を方式XIIに対応する例の工程5の直後に行って、その合成の次ぎの工程で鏡像性が増大した中間体5-(3'または4'-アミノフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドを得ることができるであろう。

【0484】

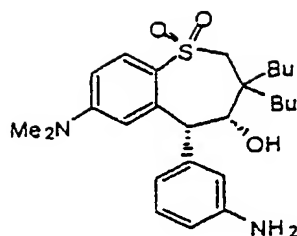
また、以下の例1461内で述べられるようなエナンチオ選択性合成を用いて、望ましい鏡像性増強5-(3'または4'-アミノフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド中間体を得ることも可能であろう。

【0485】

例 1461

【0486】

【化174】



の合成。

【0487】

工程1：トリフリック中間体の合成

ピリジン (42mL) に10.17 g (22.13ミリモル) の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド (例1398aの工程7で得られたもの) を溶かした溶液を窒素ガス内に0℃の温度下でトリフリック無水物 (4.1mL、24.4ミリモル、1.1当量) を滴下して処理した。この添加が完了すると、槽を除去して、反応物を室温で21時間攪拌した。ピリジンを真空中で除去して、得られたオイルを水中 (100mL) 中で取り上げ、酢酸エチル (45mL) で3回抽出された。混ぜ合わされた有機物を2N塩酸 (100mL)、10%CuSO₄ (100mL) 及びブライン (100mL) で洗浄して、そして、MgSO₄ で乾燥し、ろ過して、溶液を蒸発させた。この残留物をシリカゲル (ヘキサン内に25%酢酸エチル) 上でクロマトグラフィーで精製して、望ましい標記化合物が青みがかった黄色のフォーム (11.42 g、87.2%) が得られた。

【0488】

【表109】

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.85-1.0 (m, 6H), 1.0-1.15 (m, 10H), 1.76 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.12 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.1-3.2 (q_{AB} , 2H), 4.05 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

工程2： イミンの合成

11.41 g のトリフレート (上の工程1で合成したもの)、酢酸パラジウム(II) (433mg、1.93ミリモル、10%モルパーセント)、ラセミ体2, 2' - ビス-(ビフェニルホスフェニル) - 1, 1' - ビナフチル (1.41 g、2.26ミリモル、12モル%)、そして炭酸セシウム (8.86 g、27.2ミリモル、2.0当量) を114mLのテトラヒドロフランに溶かした溶液に6.6mL (39.4ミリモル、2.0当量) のベンゾフェノンイミンを加えた。これらの混合物を4時間攪拌、還流させて、セライトでろ過し、溶剤を真空中で除去したところ、深紅のフォームが得られた。

【0489】

【表110】

^1H NMR (CDOD_3) δ 0.8-1.45 (m, 16H), 1.6-1.75 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.98-3.15 (q_{AB} , 2H), 3.88 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.0-7.12 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 7H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

工程3： アニリンの合成

19.1g (論理的には19.3ミリモル) の粗イミン (上の工程2で合成したもの) をメタノール (200mL) に溶かした溶液に、酢酸ナトリウム (6.33 g、77.2ミリ

モル、4当量)とヒドロキシルアミン塩酸塩(4.02g、57.9ミリモル、3当量)を加えた。1時間攪拌した後、1N水酸化ナトリウム(100mL)を加えて、その混合物を塩化メチレン(2 x 100mL、1 x 50mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機物をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄内で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。この残留物をシリカ・ゲル(ヘキサン内に50%酢酸アセテート)上でクロマトグラフィーにかけて精製したところ、望ましい標記化合物が黄色のフォーム(8.64g、収量97.9%)として得られた。

【0490】

【表111】

¹H NMR

(CD₃OD) δ 0.86-0.97 (m, 6H), 1.07-1.52 (m, 10H), 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.05-3.18 (q_{AB}, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

生物学的アッセイ

本発明の化合物の有用性は、以下のアッセイにより示される。これらのアッセイは、本発明の有用性を示すと認定された方法を本質的に利用して、インビトロ及び動物モデルにて行われる。

【0491】

H14細胞中の[¹⁴C]-タウロコール酸塩(TC)のUBAT媒介摂取を阻害する化合物のインビトロアッセイ

ヒトUBAT(以下、「H14細胞」という)のcDNAにより感染させた子供のハムスター腎臓細胞(以下、「BHK」という)を、24時間の接種中、アッセイ用の96ウェルトップカウント組織培養プレートにて60,000細胞/ウェルで、48時間の接種中の30,000細胞/ウェルで、72時間の接種中の10,000細胞/ウェルで接種させた。

【0492】

アッセイの日、細胞単層を $100\mu\text{L}$ (4.5g/L グルコースと 0.2% (w/v) の脂肪酸フリーウシ血清アルブミン (FAF) BSAのあるダルベッコ改質イーグル培地) で優しく一回洗浄した。各ウェルに対して、アッセイ緩衝液中の試験化合物の2倍濃度の $50\mu\text{M}$ を、アッセイ緩衝液中の $6\mu\text{M}$ [^{14}C] タウロコール酸塩 ($3\mu\text{M}$ [^{14}C] タウロコール酸塩の最終濃度) の $50\mu\text{L}$ とともに添加した。各ウェルを、 0.2% (w/v) (FAF) BSAを含有するダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) $100\mu\text{L}$ で2回優しく洗浄する前に、細胞培養プレートを 37°C で2時間インキュベートした。次いで、ウェルを (FAF) BSAのない $100\mu\text{L}$ の 4°C のPBSで1回優しく洗浄した。それぞれに、 $200\mu\text{L}$ の液体シンチレーションカウンティング液体を添加し、プレートを密閉して加熱し、パッカードトップカウント装置にて、各ウェルの放射能の量を測定する前に、室温で30分間振とうさせた。

【0493】

 [^{14}C] -アラニンの摂取を阻害する化合物のインビトロアッセイ

アラニン摂取アッセイは、タウロコール酸塩のアッセイと同一の方法で実行した。ただし、標識化されたアラニンが標識化されたタウロコール酸塩と置換された違いがある。

【0494】

胆汁への [^{14}C] -タウロコール酸塩のラット回腸摂取を阻害する化合物のインヴィトロアッセイ

(Une他によるBiochimica et Biophysica Acta 833 (1985) 196-202の「Metabolism of $3\alpha, 7\beta$ -dihydroxy- 7α -methyl- 5β -cholanoic acid and $3\alpha, 7\beta$ -dihydroxy- 7α -methyl- 5β -cholanoic acid in hamsters」を参照するとよい。)

オスにウィスターラット (200 ないし 300g) をイナクチンの 100mg/kg で麻酔させた。胆管を $10''$ 長さのPR10チューブでカニューレ挿入した。小さな腸を露出し、ガーゼパッドに載置した。カニューレ ($1/8''$ のルアーロック、先細りメスアダクタ) を小さな腸及び盲腸の接合から 12cm で挿入した。スリットを同じ接合から 4cm のところで、(8cm 長の回腸を利用

して) 切除した。20 mLの温かいダルベッコリン酸緩衝生理食塩水であるpH 6.5 (PBS) を利用して腸セグメントを洗い流した。遠位開口部を20 cm長のシリコンチューブ(0.02'', I.D. x 0.037'', O.D.) でカニューレ挿入した。近位カニューレを蠕動ポンプへつなげ、腸を0.25 ml/分の速度で温かいPBSで20分間洗浄した。消化管セグメントを連続して監視した。実験の開始時に、2.0 mlのコントロールサンプル(5 mMの冷タウロコール酸塩のある0.05 mi/mlでの $[^{14}C]$ -タウロコール酸塩) を、3 mlのシリンジで消化管に載せ、胆汁サンプル収集を開始した。コントロールサンプルを、21分間0.25 ml/分の速度で注入した。胆汁サンプル分画をその方法の最初の27分間、3分毎に集めた。サンプル注入の21分後、回腸ループを20 mlの温かいPBS(30 mlシリンジを利用して) で洗い出し、次いで、そのループを0.25 ml/分で温かいPBSで2分間洗浄した。第二の還流は前記したように開始するが、試験化合物を投与もし(21分後の投与に続き、21分間洗浄)、最初の27分間の3分ごとに胆汁サンプルを収集した。必要ならば、通常のコントロールサンプルを含有して、第三の還流を前記したように行った。

【0495】

肝臓コレステロール濃度(HEPATIC CHOL)の測定

肝臓組織の重量を測り、クロロホルム:メタノール(2:1)で均質化させた。均質化及び遠心分離後、上澄液を分離し、窒素下にて乾燥させた。残留物をイソプロパノールに溶解させ、Allain, C. A., 他による(1974) Clin. Chem. 20, 470に記載されたコレステロールオキシダーゼ及びペルオキシダーゼの組合せを利用して、コレステロール含有量を酵素により測定した。

【0496】

肝臓HMG CoAリダクターゼ活性(HMG CoA)の測定

肝臓小胞体は、リン酸/スクロース緩衝液中の肝臓サンプルを均質化し、その後、遠心分離させて調製した。最終のペレット状の材料は緩衝液に再懸濁させ、アリコートは ^{14}C -HMG-CoA(デュポン-NEN)の存在下、37℃で60分間インキュベートすることによりHMG CoAリダクターゼ活性を検定し

た。反応は、6 Nの塩酸を添加し、続いて遠心分離により停止させた。上澄液のアリコートは薄層クロマトグラフィーにより分離し、酵素生成物に対応するスポットは、プレートから擦り取り、抽出して、放射能をシンチレーションカウンティングにより求めた（参考：Akerlund, J. と Bjorkhem, I. (190) J. Lipid Res. 31, 2159）。

【0497】

血清コレステロール (SER. CHOL, HDL-CHOL, TGI と VLDL + LDL) の決定

全体の血清コレステロール（以下、「SER. CHOL」という）は、ワコウファインケミカル（バージニア州、リッチモンド）のコレステロールC11、カタログ番号276-64909の市販キットを利用して、酵素により測定した。HDLコレステロール（以下、「HDL-CHOL」という）は、シグマケミカル社のHDLコレステロール試薬カタログ番号352-3（デキストランスルフェート法）によるVLDL及びLDLの沈殿後に、上記と同じキットを利用して検定された。全体の血清トリグリセリド（ブランク）（以下、「TGI」という）は、シグマケミカル社製GPO-Trinder、カタログ番号337-Bにより、酵素を利用して検定された。VLDL及びLDL（以下、「VLDL+LDL」という）コレステロール濃度は、全体のコレステロールとHDLコレステロールとの間の差として計算した。

【0498】

肝臓コレステロール7- α -ヒドロキシラーゼ活性 (7 α -OHase) の測定

肝臓小胞体は、リン酸/スクロース緩衝液中の肝臓サンプルを均質化させ、続いて遠心分離により調製した。最終のペレット状の材料を緩衝液に再懸濁させ、NADPHの存在下で37°の5分間インキュベートさせて、コレステロール7- α -ヒドロキシラーゼを、アリコートにより検定した。石油エーテルによる抽出に続き、有機溶媒を留去させ、残留物をアセトニトリル/メタノール中で溶解させた。酵素生成物は、抽出物のアリコートをC18逆相HPLCカラムに注入し、240 nmでのUV検出を利用して溶出材料を定量化した (Horton, J. D., 他(1994) J. Clin. Invest. 93, 2084)。

【0499】

ラット栄養アッセイ

メスのウィスターラット（275から300g）を、経口栄養手順を利用して、IBAT阻害剤を投与した。薬またはビヒクル（水中の0.2% Tween 80）を、4日間、体重のキログラム当たり最終体積は2mLであるように投与量を変化させて、1日に1回投与した。治療期間の最終48時間中の全体の糞サンプルを収集し、後述する酵素アッセイを利用して、胆汁酸含有量を分析した。化合物の効能は、ビヒクルグループのラットの平均糞中の胆汁酸（以下、「FBA」という）の濃度に対して、治療したラットのFBA濃度の増大の比較から求めた。

【0500】

糞中の胆汁酸（FBA）の測定

個々の飼育ハムスターからの全体の糞排出を、24又は48時間後に集め、窒素のスチーム下で乾燥させ、粉碎して重量を測定した。略0.1グラムを測り、有機溶媒（ブタノール/水）へ抽出した。分離及び乾燥に続いて、残留物をメタノールに溶解させ、胆汁酸をNADへ還元させる（参考：Mashige, F., 他(1981) Clin. Chem. 27, 1352）、 3α -ヒドロキシステロイドのステロイドデヒドロゲナーゼ反応を利用して、存在する胆汁酸の量を酵素により測定した。

【0501】

ラビット刷子縁膜ベシクル（BBMV）での $[^1\text{H}]$ タウロコール酸の摂取

ラビット回腸刷子縁膜は、Malathi他の記載のカルシウム沈殿法により、凍結回腸粘膜から調製した（参考文献：(1979) Biochimica Biophysica Acta, 554, 259）。タウロコール酸の測定方法は、アッセイ体積を100 μ lに代えて、200 μ lにした以外は、Kramer他により記載されたものを利用した（参考文献：(1992) Biochimica Biophysica Acta, 111, 93）。要約すれば、室温では、2 μ Mの $[^3\text{H}]$ タウロコール酸（0.75 μ Ci）と、20mMのtrisと、100mM塩化ナトリウムと、100mMのマニトールのpH7.4とを含有する190 μ l溶液を、10 μ lの刷子縁膜ベシクル（60から120 μ gのタンパク質）で、5秒間インキュベートさせた。そのインキュベーションは渦巻をさせながら、BBMVの添加により開始し、その反応は氷冷緩衝液（20mMのHepes-tr

is、150mMKCl)の5mlの添加により停止させ、その直後にナイロンフィルタを利用してろ過し、さらなる5mlを停止緩衝液で洗浄した。

【0502】

アシラーCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT)

ハムスター肝臓及びラットの腸小胞体は、前記したように組織から調製され (参考文献：(1980) J. Biol. Chem. 225, 9098)、ACAT酵素のソースとして利用された。そのアッセイは、50mMリン酸ナトリウムと、0.25%BSA及び200 μ gの小胞体タンパク質を含有する2mMDTT pH7.4緩衝液との24 μ MオレオイルCoA (0.05 μ Ci)を含有する2.0mLのインキュベーションからなる。アッセイはオレオイルCoAの添加により開始された。反応は37°で5時間継続させ、8.0mlのクロロホルム/メタノール (2:1)の添加により停止した。抽出液に、クロロホルム/メタノール中の125 μ gのオレイン酸コレステロールを添加し、キャリアとして作用し、抽出液の有機及び水溶液相を渦巻き攪拌させながら遠心分離させた。クロロホルム相を取り出して乾燥させ、ついで、60のTLCプレートのシリカゲルにスポットし、ヘキサン/酢酸エチル (9:1)で展開させた。生成したコレステロールエステルの量は、パッカードインスタイメージャ (instaimager)によるTLCプレートのオレイン酸コレステロールのスポットへ導入された放射能の量を測定することにより求めた。

【0503】

【表112】

表11

本発明の添加化合物のラット栄養アッセイデータ

例の化合物	研究番号	投与量 (mg/kg/day)	デルタ (1日当たりの ふん胆汁酸)
1402	28	5	58.2
		.2	1.3
		.04	0.3
1402	30	2	50.3
		.4	40.9
		.08	48.5
		.016	22.9
1403	30	2	41.6
		.4	35.2
		.08	11.9
		.016	3
1404	28	5	93.7
		.2	59.1
		.04	33.5
1406	32	2	47.9
		.4	31.6
		.08	12.8
		.016	-8.5
1407	32	2	51.9
		.4	30.1
		.08	27.5
		.016	6.4
1407	33	2	35
		.4	12.7
		.08	-.04
		.016	-4.5
1408	29	2	41.2
		.4	36.8
		.08	16.8
		.016	-3.3
1408	37	2	26.2
		.4	45.2
		.08	26.3
		.016	6.6

【0504】

【表113】

1409	33	2 .4 .08 .016	19.2 28.7 14.1 -1.7
1409	41	2 .4 .08 .016	44.2 35.9 14.5 11
1410	33	32.4 34.3 27.9 9.3	
1410	35	2 .4 .08 .016	26.2 36.5 18.5 20.4
1411	34	2 .4 .08 .016	63.4 54.1 33 22.3
1413	26	5 .2 .04	52.3 42.4 19
1414	27	5 .2 .04	45.2 39.5 14.3
1414	31	2 .4 .08 .016	41.5 33.7 29 3.8
1415	28	5 .2 .04	59.9 48.1 23.9
1415	37	2 .4 .08 .016	48.9 25.7 27.1 12.7
1416	29	2 .4 .08 .016	46.1 21.9 25 -7.8
1417	31	2 .4 .08 .016	51.4 42 39.6 29.3
1418	29	2 .4 .08 .016	20.3 29.5 -4.6 -10
1419	31	2 .4	28.5 13.9

【0505】

【表 114】

		.08	10.3
		.016	5.8
1420	31	2	53.1
		.4	45
		.08	38.1
		.016	29.6
1421	32	2	57.8
		.4	27.7
		.08	25.3
		.016	4.7
1423	34	2	56.5
		.4	69.3
		.08	35.3
		.016	14.4
1425	21	5	91.8
		.2	100.
		.04	66.4
1425	30	2	44.6
		.4	62
		.08	69.5
		.016	31.6
1425	40	2	48.3
		.4	45
		.08	31.2
		.016	30
1426	33	2	52.4
		.4	19.5
		.08	23.1
		.016	24.6
1426	35	2	37.7
		.4	41.7
		.08	40.5
		.016	24.6
1426	39	2	54.3
		.4	48.7
		.08	51.8
		.016	26.8
1426	43	2	40.8
		.4	21.7
		.08	5.9
		.016	4.1
1427	40	2	36.7
		.4	35.8
		.08	27.3
		.016	13.8
1428	34	2	40.4
		.4	64.9
		.08	24.4
		.016	12.2
1428	42	2	46
		.4	40.7

【0506】

【表 115】

		.08	26
		.015	1.1
1429	41	2	34.5
		.4	24.9
		.08	18.7
		.015	9.2
1429	42	2	47.1
		.4	31.1
		.08	35.5
		.015	4.8
1430	30	2	51.2
		.4	50.4
		.08	20.7
		.015	-5.6
1431	32	28.3	
		45.8	
		21.9	
		1.1	
1432	28	5	36.2
		.2	9.7
		.04	2.4
1433	24	20	66.5
		2	47.4
		.2	26.5

本願で例示した実施例は、本発明の総括的又は具体的に記載された反応物質及び/又は操作条件を、先の実施例で利用した反応物質で置換しても同様な成功が繰り返される。

【0507】

本願で開示した発明は、同じ事が多くの方法により変化可能であることは明白である。かかる変形は本発明の精神及び範囲から逸脱するものと解するべきではなく、かかる変形態様及び等価物は当業者には自明であり、特許請求の範囲内に包摂されるものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. PCT/US 99/12828		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D337/08 C07D487/08 C07D409/12 C07D409/10 C07K5/06 C07F9/6553 C07C323/18 A61K31/38		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07K C07F A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
X	WO 97 33882 A (G.D. SEARLE) 18 September 1997 (1997-09-18) page 75 -page 183; claims	1-3, 21, 38, 71, 95-149
A	WO 96 08484 A (MONSANTO) 21 March 1996 (1996-03-21) the whole document	1-3, 21, 38, 95-97
P, X	WO 98 40375 A (G.D. SEARLE) 17 September 1998 (1998-09-17) page 66 -page 127; claims; example 1400	1-3, 71, 95-127
E	WO 99 32478 A (G.D. SEARLE) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document	1, 105-149
<input type="checkbox"/> Further documents are filed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 October 1999		Date of mailing of the international search report 08/11/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 240-2040, Te. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Francois, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/12828

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 99 to 101
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 99 to 101 are directed to a diagnostic method practised of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 99/12828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9733882 A	18-09-1997	AU 2326697 A	01-10-1997
		CA 2248586 A	18-09-1997
		CN 1221414 A	30-06-1999
		EP 0888333 A	07-01-1999
		NO 984146 A	30-10-1998
WO 9608484 A	21-03-1996	AU 700557 B	07-01-1999
		AU 3373695 A	29-03-1996
		BR 9508916 A	30-12-1997
		CA 2199944 A	21-03-1996
		EP 0781278 A	02-07-1997
		JP 10505830 T	09-06-1998
WO 9840375 A	17-09-1998	AU 6440898 A	29-09-1998
WO 9932478 A	01-07-1999	AU 1721399 A	12-07-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	7-コード (参考)
A 6 1 K	31/4709	A 6 1 K	31/4709
	31/4995		31/4995
	31/67		31/67
A 6 1 P	3/06	A 6 1 P	3/06
	9/10		9/10
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 C	323/18	C 0 7 C	323/18
C 0 7 D	409/12	C 0 7 D	409/12
	487/08		487/08
C 0 7 F	9/6553	C 0 7 F	9/6553
C 0 7 K	5/06	C 0 7 K	5/06
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, G H, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	バナージー, シヤマル シー アメリカ合衆国 ミズーリ州 63017 チ ェスターフィールド カントリー・リッ ジ・ドライヴ 15567		
(72) 発明者	ホアン, ホーナーチー アメリカ合衆国 ミズーリ州 63017 チ ェスターフィールド ダクスベリー・ウェ イ 15481		
(72) 発明者	リー, ジンリン ジェイ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08534 ペニントン スタンドード・ロー ド・イースト 76		
(72) 発明者	ミラー, レイモンド イー アメリカ合衆国 イリノイ州 62208 フ ェアビュー・ハイツ オールド・リンカー ン・トレイル 9904		

(72)発明者 リーツ, デイヴィッド ビー
 アメリカ合衆国 ミズーリ州 63017 チ
 エスターフィールド プレザント・リッジ
 14814

(72)発明者 トレモント, サミュエル ジェイ
 アメリカ合衆国 ミズーリ州 63011 セ
 ント・ルイス パーキスト・ドライヴ
 729

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB08 CC08 EE02 FF01
 GG01 HH01
 4C063 AA01 BB08 CC96 DD12 DD14
 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17
 BC28 CB09 GA04 GA07 GA08
 NA14 NA15 ZA45 ZC33
 4H006 AA02 AC63 AD16 TA04
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 DA55
 EA27 FA30
 4H050 AA01 AA03 AB20 AB27 AB84

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 337/08, 487/08, 409/12, 409/10, C07K 5/06, C07F 9/6553, C07C 323/18, A61K 31/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 00/01687 (43) International Publication Date: 13 January 2000 (13.01.00)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US99/12828 (22) International Filing Date: 29 June 1999 (29.06.99) (30) Priority Data: 09/109,551 2 July 1998 (02.07.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): G.D. SEARLE & CO. [US/US]; Corporate Patent Department, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Len, F. [US/US]; 2496 Annapolis Way, St. Charles, MI 63303 (US). BANERJEE, Shyamal, C. [US/US]; 15567 Country Ridge Drive, Chesterfield, MO 63017 (US). HUANG, Hong-Chih [-/US]; 15481 Duxbury Way, Chesterfield, MO 63017 (US). LI, Jinglin, J. [US/US]; 76 Standord Road East, Pennington, NJ 08534 (US). MILLER, Raymond, E. [US/US]; 9904 Old Lincoln Trail, Fairview Heights, IL 62208 (US). REITZ, David, B. [US/US]; 14814 Pleasant Ridge, Chesterfield, MO 63017 (US). TREMONT, Samuel, J. [US/US]; 729 Berquist Drive, St. Louis, MO 63011 (US).</p>		<p>(74) Common Representative: G.D. SEARLE & CO.; Williams, Roger, A., Corporate Patent Department, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>
<p>(54) Title: NOVEL BENZOTHIOPINES HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF ILEAL BILE ACID TRANSPORT AND TAUROCHOLATE UPTAKE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel benzothiepinines, derivatives, and analogs thereof; methods of preparing such compounds; pharmaceutical compositions containing such compounds; and methods of using these compounds and compositions in the preparation of a medicament, particularly medicaments for use in the prophylaxis and treatment of hyperlipidemic conditions such as those associated with atherosclerosis or hypercholesterolemia, in mammals.</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)